

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-513232

(P2010-513232A)

(43) 公表日 平成22年4月30日 (2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 6 Z	4 C O 6 5
A61P 35/00 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 7 2
A61P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A61P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 H O 3 9
A61P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 205 頁) 最終頁に続く		

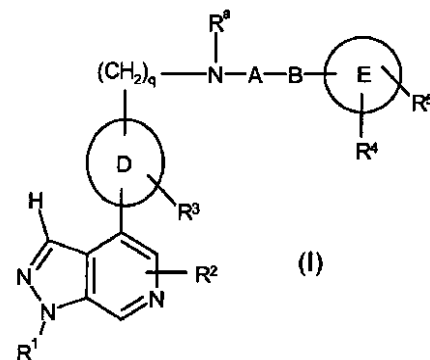
(21) 出願番号	特願2009-540669 (P2009-540669)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成19年12月14日 (2007.12.14)		バイエル・シエーリング・ファーマ アク
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月22日 (2009.7.22)		チエンゲゼルシャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/011282		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02008/071456		ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成20年6月19日 (2008.6.19)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	06090224.4		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成18年12月15日 (2006.12.15)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	07075832.1	(74) 代理人	100087871
(32) 優先日	平成19年9月21日 (2007.9.21)		弁理士 福本 積
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 3-H-ピラゾロピリジン類及びそれらの塩類、それらを含んで成る医薬組成物類、それらの調製方法及びそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、下記一般式 I:

[式中、A、B、D、E、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びqは請求項において定義される通りである]で表される 3-H-ピラゾロピリジン類及びそれらの塩、N-酸化物、溶媒化合物及びプロドラッグ、前記 3-H-ピラゾロピリジン化合物類を含んで成る医薬組成物、前記 3-H-ピラゾロピリジン類の調製方法、前記方法において有用な中間体化合物、前記 3-H-ピラゾロピリジン類の調製方法への前記中間体化合物の使用、並びに異常調節された血管増殖の疾病、又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理のための医薬組成物（ここで、前記化合物類は、Tie2シグナル化を効果的に妨げる）の製造のためへの前記 3-H-ピラゾロピリジン類の使用に関する。

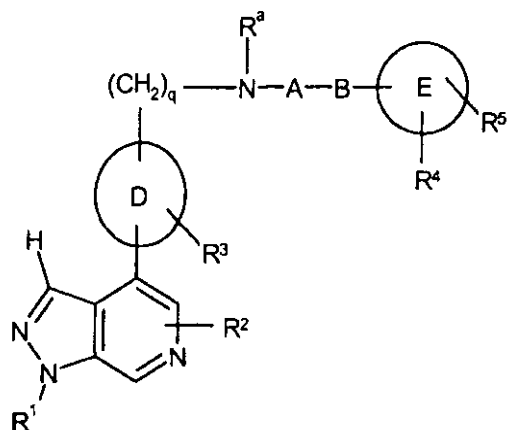


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) :

【化 1】



(I)

10

20

[式中、 R^1 は、H又は $-C(O)R^b$ を表すか、又は C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ を表すか、又は C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

30

R^3 は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、お互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^c)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

40

R^8 は、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^c)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a は、水素及び C_1-C_6 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b は、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1-C_6 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

50

R^c は、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、1又は複数回、置換され；

R^{d1} 、 R^{d2} はお互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1} 及び R^{d2} は、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_6 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 及び/又は $-S(O)_2-$ 基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

R^{d3} は、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_6 -ハロアルキル又は C_1-C_6 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^e は、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^f は、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

R^{g1} 、 R^{g2} は、お互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} は、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^a 、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 及び/又は $-S(O)_2-$ 基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

Aは、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(=NR^a)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-C(=NR^a)NR^a-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(=NR^a)-$ 、 $-S(=NR^a)_2-$ 、 $-C(S)NR^a-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)NR^a-$ 、 $-C(O)NR^aC(O)-$ 、 $-C(S)NR^aC(O)-$ 及び $-C(O)NR^aC(S)-$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

Bは、結合であるか、又は C_1-C_6 -アルキレン、 C_3-C_{10} -シクロアルキレン及び C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキレンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

10

20

30

40

50

D, Eは、お互い独立して、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；そして

q は、0、1 又は 2 の整数を表し；

ここで 1 又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における 1 つの位置に、及び分子における 1 又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第 1 位置及び分子における前記第 2 又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の存在は同一であっても又は異なっても良い]

で表される化合物、又はその塩、N-酸化物、溶媒化合物又はプロドラッグ。

【請求項 2】

10

R^1 が、H 又は $-C(O)R^b$ を表すか、あるいは C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、及び C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1 又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、又は $-C(O)R^b$ を表すか、あるいは C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1 又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

20

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^c)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1 又は複数回、置換され；

R^8 が、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^c)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

30

R^a が、水素及び C_1-C_6 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1-C_6 -アルコキシにより、1 又は複数回、置換され；

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、1 又は複数回、置換され；

40

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C$

50

(O)R^e、-S(O)₂R^e又は-OP(O)(OR^f)₂により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1}及びR^{d2}が、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、C₁-C₆-アルキル、ハロゲン、-NR^{g1}R^{g2}、-OR^f、-C(O)R^e、-S(O)₂R^e又は-OP(O)(OR^f)₂により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、-C(O)-、-S(O)-及び/又は-S(O)₂-基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

10

R^{d3}が、水素、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₆-アルキル及びC₃-C₁₀-シクロアルキルは任意には、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁-C₆-ハロアルキル又はC₁-C₆-アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^eが、NR^{g1}R^{g2}、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^fが、水素、-C(O)R^e、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁-C₆-アルコキシ、アリール、又はNR^{g1}R^{g2}により、1又は複数回、置換され；

20

R^{g1}、R^{g2}が、お互い独立して、水素、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1}及びR^{g2}が、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^a、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、-C(O)-、-S(O)-及び/又は-S(O)₂-基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

30

Aが、-C(O)-又は-C(O)NR^a-を表し；

Bが、結合であるか、又はC₁-C₃-アルキレン、及びC₃-C₅-シクロアルキレンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

D、Eは、お互い独立して、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；そして

qが、0、又は1の整数を表し；

ここで1又は複数のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記R^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い；

40

請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、H、C₁-C₆-アルキル、又はC₂-C₆-アルケニルを表し、ここでC₁-C₆-アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、R⁶により置換され；

R²が、水素、ハロゲン、-NR^{d1}R^{d2}、-OR^c、-C(O)R^b又はC₁-C₆-アルキルを表し、ここでC

50

R^1 - C_6 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；又は

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、 $-C(O)-$ 基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

R^{d3} が、水素、及び C_1 - C_4 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_4 -ハロアルキル又は C_1 - C_4 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

10

20

30

40

50

R^{g1} , R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH, NR^a 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

D, Eは、お互い独立して、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；そして

qが、0であり；

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、請求項1又は2記載の化合物

【請求項4】

R^1 が、H、 C_1 - C_6 -アルキル、又は C_2 - C_6 -アルケニルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1 - C_6 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

10

20

30

40

50

R^{d1} , R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基- $C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

10

R^{d3} が、水素、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1 - C_4 -ハロアルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

20

R^{g1} , R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^a 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

30

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレン又はヘテロアリーレンであり；そして

qが、0であり；

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

40

【請求項5】

R^1 が、H、 C_1 - C_6 -アルキル、又は C_2 - C_6 -アルケニルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1 - C_6 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロア

50

ルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

R^{d3} が、水素、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1 - C_4 -ハロアルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

R^{g1} 、 R^{g2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒド

10

20

30

40

50

ロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^a、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

Aが、-C(O)NR^a-を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、ヘテロアリーレンであり；そして

qが、0であり；

ここで1又は複数のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記R^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

10

【請求項6】

R¹が、H、又はC₁-C₄-アルキルを表し、ここでC₁-C₄-アルキルは、置換されていないか、又は1又は複数回、R⁶により置換され；

R²が、水素を表し；

20

R³が、水素、メチル、メトキシ、弗素及びヒドロキシを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

R⁴が、水素、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₄-アルキルは任意には、R⁸により置換され；

R⁵が、水素、C₁-C₄-アルキル、C₅-C₆-ヘテロシクロアルキル、C₅-C₆-シクロアルキル、フェニル及びピリジルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₄-アルキル、C₅-C₆-ヘテロシクロアルキル、C₅-C₆-シクロアルキル、フェニル及びピリジルは任意には、お互い独立して、R⁸により、1又は複数回、置換され；

R⁶が、ヒドロキシを表し；

R⁸が、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(O)R^b、-S(O)₂R^b、-OR^c、及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

30

R^aが、水素又はメチルを表し；

R^bが、ヒドロキシ、-OR^c、-NR^{d1}R^{d2}、C₁-C₃-アルキル及びC₃-C₆-シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^cが、C₁-C₃-アルキル、又はC₆-C₇-ヘテロシクロアルキルを表し；

R^{d1}、R^{d2}がお互い独立して、水素、及びC₁-C₃-アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；又は

R^{d1}及びR^{d2}が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、C₁-C₄-アルキル、ハロゲン、-NR^{g1}R^{g2}、又は-OR^fにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

40

R^{d3}が、水素、又はC₁-C₄-アルキルを表し、ここでC₁-C₄-アルキルは任意には、C₃-C₆-シクロアルキル、ヒドロシル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^{g1}、R^{g2}がお互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、及びC₃-C₆-シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

Aが、-C(O)NR^a-を表し；

50

Bが、結合であり；

Dが、パラ - フェニレンであり；

Eが、ピラゾールであり；そして

q が、0であり；

ここで 1 又は複数の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} が、分子における 1 つの位置に、及び分子における 1 又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^c 、又は R^{d3} は、お互い独立して、分子における前記第 1 位置及び分子における前記第 2 又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

10

R^1 が、H、又は C_1 - C_3 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_3 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1 又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1 - C_3 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_3 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1 又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^4 、 R^5 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1 又は複数回、置換され；

20

R^6 が、お互い独立して、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^7 が、お互い独立して、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

30

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_3 -アルコキシにより、1 又は複数回、置換され；

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1 又は複数回、置換され；

40

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、

50

同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

R^{d3}が、水素、又はC₁-C₄-アルキルを表し、ここでC₁-C₄-アルキルは任意には、C₃-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^eが、NR^{g1}R^{g2}、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₃-アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^fが、水素、-C(O)R^e、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁-C₃-アルコキシ、アリール、又はNR^{g1}R^{g2}により、1又は複数回、置換され；

R^{g1}、R^{g2}が、お互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1}及びR^{g2}が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

Aが、-C(O)NR^a-を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

qが、0であり；

ここで1又は複数のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記R^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R¹が、H、又はC₁-C₃-アルキルを表し、ここでC₁-C₃-アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、R⁶により置換され；

R²が、水素を表し；

R³が、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、及びハロゲンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R⁴、R⁵が、お互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(O)R^b、-S(O)₂R^b、-OR^c及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル及びC₃-C₆-シクロアルキルは任意には、R⁸により、1又は複数回、置換され；

R⁶が、お互い独立して、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、-C(O)R^b、-S(O)₂R^b、-OR^c及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R⁸が、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(O)R^b、-S(O)₂R^b、-OR^c、及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り

、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1-C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキルは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

R^{d3} が、水素、又は C_1-C_4 -アルキルを表し、ここで C_1-C_4 -アルキルは任意には、 C_3 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

qが、0であり；

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又はR

10

20

30

40

50

⁸の複数の発生は同一であっても又は異なっているいても良い、請求項 1, 2, 3, 4 又は 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

R¹が、H、又はC₁-C₃-アルキルを表し、ここでC₁-C₃-アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、R⁶により置換され；

R²が、水素を表し；

R³が、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、及びハロゲンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R⁴、R⁵が、お互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(O)R^b、-OR^c及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル、及びC₃-C₆-ヘテロシクロアルキルは任意には、R⁸により、1又は複数回、置換され；

R⁶が、ヒドロキシを表し；

R⁸が、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、-S(O)₂R^b、-OR^c、及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^aが、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^bが、ヒドロキシル、-OR^c、-NR^{d1}R^{d2}、C₁-C₃-アルキル及びC₃-C₆-シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^cが、水素、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、及びC₃-C₇-ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{d1}、R^{d2}がお互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、及びC₃-C₆-ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基-C(O)R^e、又は-S(O)₂R^eを表わし、ここでC₁-C₃-アルキルは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₃-アルコキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

R^{d1}及びR^{d2}が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、C₁-C₄-アルキル、ハロゲン、-NR^{g1}R^{g2}、又は-OR^fにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

R^{d3}が、水素、又はC₁-C₄-アルキルを表し、ここでC₁-C₄-アルキルは任意には、C₃-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^eが、C₁-C₃-アルキル、又はC₃-C₆-シクロアルキルを表し；

Aが、-C(O)NR^a-を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

q が、0であり；

ここで1又は複数のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、又はR⁸が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記R^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、又はR⁸は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、又はR⁸の複数の発生は同一であっても又は異なっているいても良い、請求項 1, 2, 3, 4, 7 又は 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

R¹が、H、又はC₁-C₃-アルキルを表し、ここでC₁-C₃-アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、R⁶により置換され；

R^2 が、水素を表し；

R^3 が、水素、メチル、弗素、ヒドロキシ、及びメトキシを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^4 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、ハロゲン、及び-OR^cを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキルは、任意には、 R^8 により置換され；

R^5 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、ハロゲン、及び-OR^cを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^6 が、ヒドロキシを表し；

R^8 が、 C_6 -ヘテロシクロアルキル、-OR^c、及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを表し；

R^c が、 C_1 - C_3 -アルキル、又は C_7 -ヘテロシクロアルキルを表し；

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、及び C_1 - C_6 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；又は

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異な

って、1又は複数回、中断され得；

R^{d3} が、水素、又はメチルを表し；

A が、-C(O)NR^a-を表し；

B が、結合であり；

D が、パラ-フェニレンであり；

E が、フェニレンであり；そして

q が、0であり；

ここで1又は複数の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^c 、又は R^{d3} は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、請求項1、2、3、4、7、8又は9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 1 1】

下記群：

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-フェニル-ウレア；

1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア；

1-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア；

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア；

1-(3-エチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア；

1-(3-エトキシ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア；

1-(4-エチル-ピリジン-2-イル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア；

1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア；

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3

10

20

30

40

50

- トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[2-メチル-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[2-メチル-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-メトキシ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[2-メトキシ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

10

1-メチル-1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-メチル-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

20

1-{2-フルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-ウレア;

1-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-{3-エチル-フェニル}-3-{2-フルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-ウレア;

1-(4-エトキシ-ピリジン-2-イル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

30

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-ウレア;

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(2-クロロ-5-メチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

40

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-ピペリジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-{2-フルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-ウレ

50

ア;

1,3-ビス-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-フェニル-ウレア;

1-(3-エトキシ-フェニル)-3-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-m-トリル-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-ウレア;

1-(3-エチル-フェニル)-3-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル]-3-m-トリル-ウレア;

1-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-フェニル-ウレア;

1-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-3-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-ウレア;

1-{2-フルオロ-4-[1-(2-メトキシエチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-{2-フルオロ-4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ウレア;

1-(5-tert-ブチル-イソキサゾール-3-イル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(5-tert-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-ウレア;

10

20

30

40

50

1 - [4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-ピペリジン-1 -イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1 - [2-(4-メチル-ピペラジン-1 -イル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [2-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1 -イル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-ピロリジン-1 -イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1 - (2-ジメチルアミノ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1 -イル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - { 2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-5-トリフルオロメチル-フェニル } -3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - { 2-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-5-トリフルオロメチル-フェニル } -3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [2-(3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1 -イル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1 -イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1 -イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-モルホリン-4-イルメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1 - (5-イソプロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [4-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1 -イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [4-(4-メチル-[1,4]ジアゼパン-1 -イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - (4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - (3-メチル-イソキサゾール-5-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ウレア;

1 - [2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ウレア;

1 - [4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル)-ウレア;

1 - [2-(3-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1 - [2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;

1 - [2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(5-イソプロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア;

10

20

30

40

50

- 1 - (5-tert-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [5-tert-ブチル-2-(4-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [5-tert-ブチル-2-(4-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - (5-tert-ブチル-2-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - (5-tert-ブチル-2-p-トチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [5-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1-[5-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル- 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [5-tert-ブチル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - (5-シクロプロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [4-(4-メチル-ピペラジン-1 -カルボニル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;
- 1 - [5-イソプロピル-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-イソプロピル-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;
- 1 - [5-イソプロピル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - (5-イソプロピル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン- 4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [2-(3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [2-(4-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1 - [2-(3-クロロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;
- 1-[2-フルオロ-4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-

イソプロピル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-イソプロピル-2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(5-イソプロピル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;

1-(5-シクロプロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-{4-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(2-クロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(3-クロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア;

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-m-トリル-ウレア;

1-(4-ジメチルアミノメチル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

(S)-1-[4-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-{4-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-3-トリフルオロメチル-フェニル}-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

[1-(4-{3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレイド}-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミド酸 tert-ブチルエステル;

1-[4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

4-(4-{3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレイド}-2-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

1-{4-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-3-トリフルオロメチル-フェニル}-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-

10

20

30

40

50

(1 -メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(3-プロモ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(2,4-ジクロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ウレア;

1-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(3-イソプロピル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-イソプロピル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア;

1-[5-イソプロピル-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-(5-イソプロピル-2-ピリジン-3-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(5-イソプロピル-2-ピリジン-3-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア;

1-[5-イソプロピル-2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-シアノ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(4-シアノ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(2-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

10

20

30

40

50

1-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジクロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

1-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア; 10

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-ウレア;

1-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;及び

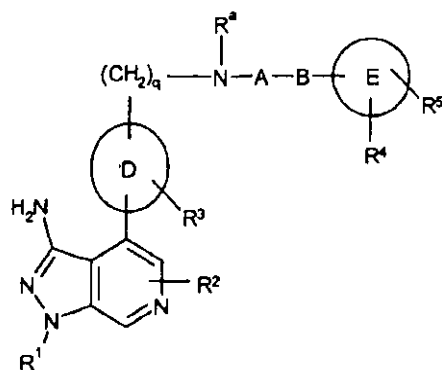
1-[3-クロロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア;

から成る群から選択される請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項記載の一般式(1)の化合物の調製方法であって、下記一般式11: 20

【化2】



11

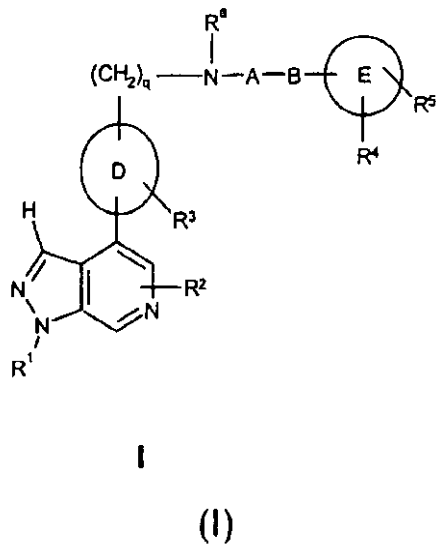
[式中、A、B、D、E、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びqは、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]

で表される中間体化合物を、適切なジアソ化剤、例えばNaNO₂によるジアソ化、及び酸、例えば硫酸又は塩酸による続く脱-ジアソ化を通して脱アミノ化し、下記一般式(1):

30

40

【化 3】



10

[式中、A、B、D、E、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

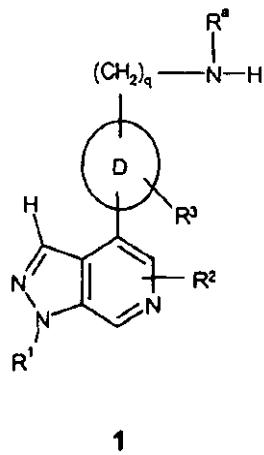
20

で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製方法であって、下記一般式 1 :

【化 4】



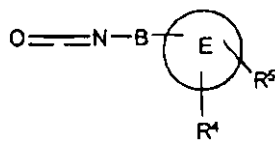
30

40

[式中、D、R^a、R¹、R²、R³ 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

で表される中間体化合物と、下記一般式 (Ia') :

【化 5】

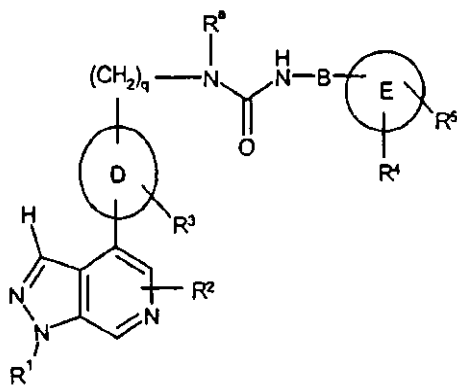


1a'

10

[式中、B、E、R⁴及びR⁵は、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]
 で表されるイソシアネートとを反応させ、下記一般式(1a)：

【化 6】



1a

20

[式中、B、D、E、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びqは、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]

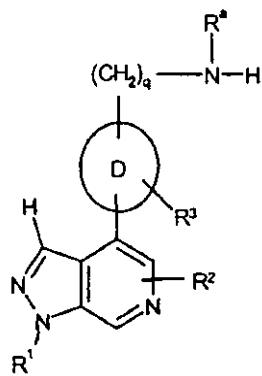
で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項14】

請求項1～11のいずれか1項記載の一般式(1)の化合物の調製方法であって、下記一般式1：

30

【化 7】



1

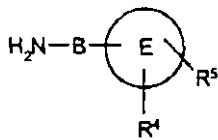
10

[式中、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

で表される中間体化合物と、下記一般式 2 :

20

【化 8】



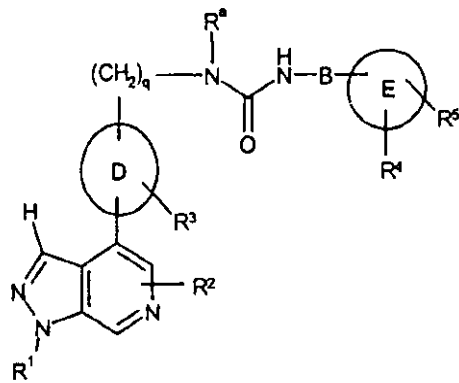
2

30

[式中、B、E、R⁴及びR⁵は、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

で表される化合物とを、ホスゲン同等物、例えばトリホスゲンの存在下で反応させ、下記一般式 (1a) :

【化 9】



1a

10

[式中、B、D、E、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

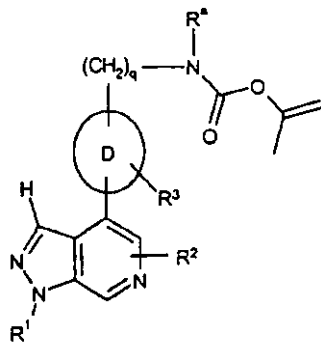
で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

20

【請求項 15】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製方法であって、下記一般式12：

【化 10】



12

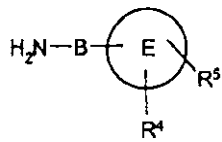
30

[式中、D、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

40

で表される中間体化合物と、下記一般式 2：

【化 1 1】

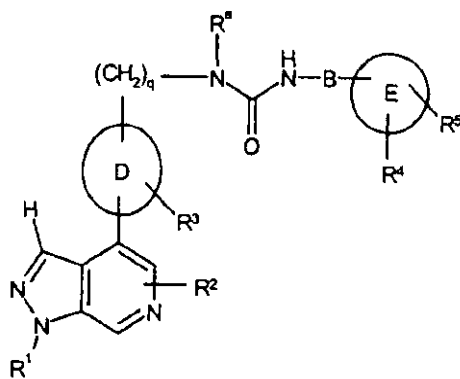


2

10

[式中、B、E、 R^4 及び R^5 は、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]
で表される化合物とを、塩基、例えばN-メチルピロリジンの存在下で反応させ、下記一般式(1a)：

【化 1 2】



1a

20

30

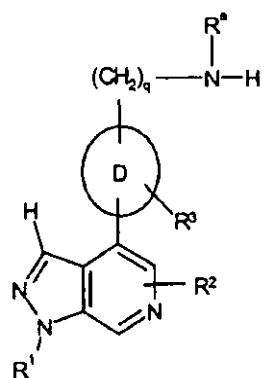
[式中、B、D、E、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びqは、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]

で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 1 6】

請求項1～11のいずれか1項記載の一般式(1)の化合物の調製方法であって、下記一般式1：

【化 1 3】



1

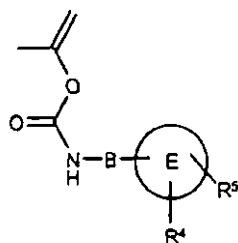
10

[式中、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の定義される通りである]

で表される中間体化合物と、下記一般式 13 :

20

【化 1 4】



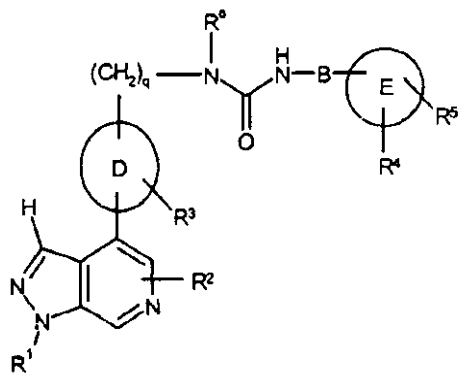
13

30

[式中、B、E、R⁴及びR⁵は、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

で表される化合物とを、好ましくは塩基、例えばN - メチルピロリジンの存在下で反応させ、下記一般式 (Ia) :

【化 1 5】

**1a**

10

[式中、B、D、E、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びqは、請求項 1～11のいずれか 1 項に定義される通りである]

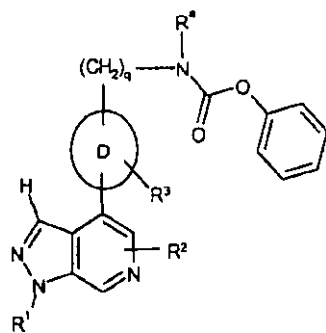
で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 17】

20

請求項 1～11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製方法であって、下記一般式 14：

【化 1 6】

**14**

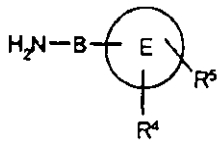
30

[式中、D、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及びqは、請求項 1～11のいずれか 1 項記載の定義される通りである]

で表される中間体化合物と、下記一般式 2：

40

【化 1 7】

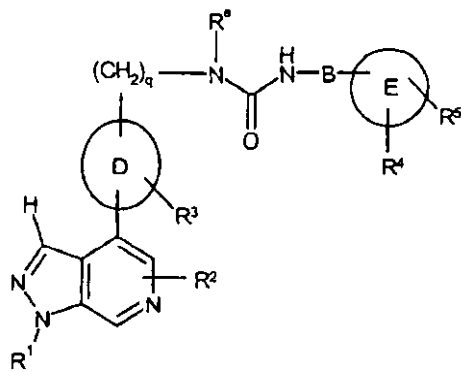


2

10

[式中、B、E、 R^4 及び R^5 は、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]
で表される化合物とを、好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で反応し、下記一般式(1a)：

【化 1 8】



1a

20

30

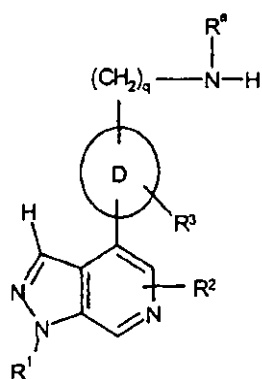
[式中、B、D、E、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びqは、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]

で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 1 8】

請求項1～11のいずれか1項記載の一般式(1)の化合物の調製方法であって、下記一般式1：

【化 19】



1

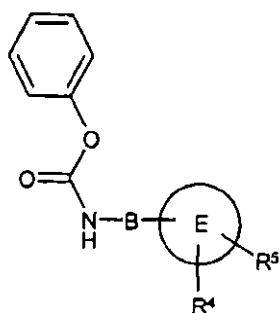
10

[式中、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、請求項1～11のいずれか1項記載の定義される通りである]

で表される中間体化合物と、下記一般式15：

20

【化 20】



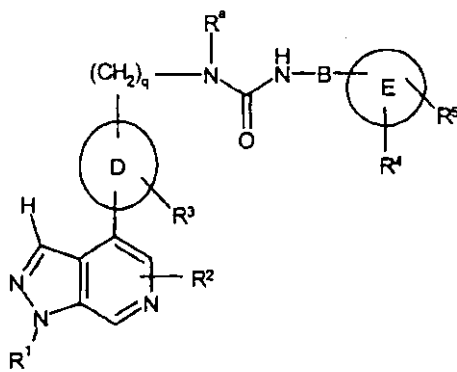
15

30

[式中、B、E、R⁴及びR⁵は、請求項1～11のいずれか1項に定義される通りである]

で表される化合物とを、好ましくは塩基、例えばピリジンの存在下で反応させ、下記一般式(1a)：

【化 2 1】

**1a**

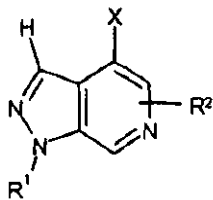
[式中、B、D、E、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (1) の化合物の調製方法であって、下記一般式 3 :

【化 2 2】

**3**

[式中、R¹及びR²は、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の定義される通りであり、そしてXは、Cl、Br又はIである]

で表される中間体化合物と、下記一般式 5 :

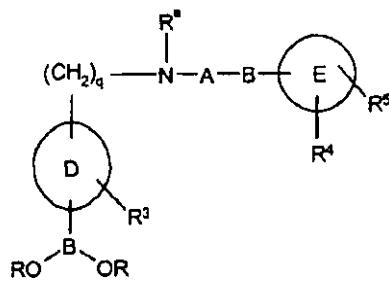
10

20

30

40

【化 2 3】



10

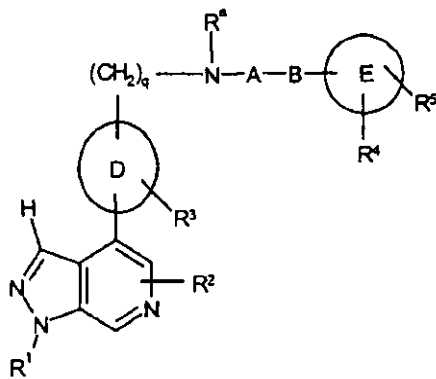
5

[式中、A、B、D、E、 R^a 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りであり、そしてRは、H又はアルキルである]

で表される化合物とを、カップリング反応下で反応させ、下記一般式 (I) :

【化 2 4】

20



30

I

[式中、A、B、D、E、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

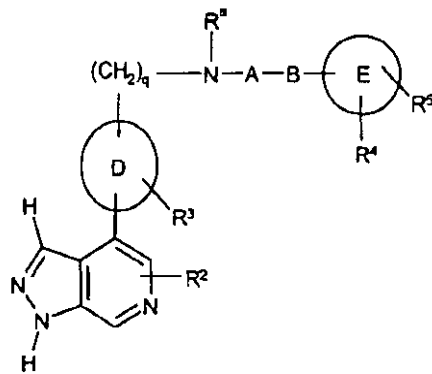
で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製方法であって、下記一般式 Ib :

40

【化 2 5】



Ib

10

[式中、A、B、D、E、R^a、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]

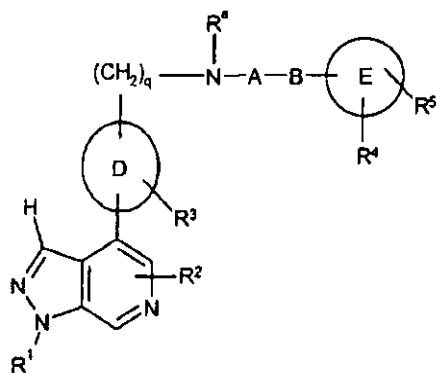
で表される中間体化合物と、下記式12：



[式中、R¹は、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りであり、そしてXは脱離基、例えばCl、Br又はIを表す]

で表される試薬とを反応させ、下記一般式(1')：

【化 2 6】



I'

30

[式中、A、B、D、E、R^a、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りであるが、但しR¹はHではない]

で表される化合物を供給する、段階を含んで成る方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の、又は請求項12 ~ 20のいずれか 1 項記載の方法により得られるような一般式(1)の化合物、又は医薬的に許容できるその塩、N-酸化物、溶媒化合物又はプロドラッグ、及び医薬的に許容できる希釈剤又はキャリアーを含んで成る医薬組成物。

【請求項 2 2】

40

50

異常調節された血管増殖、又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理のための医薬組成物の製造のためへの請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 2 3】

前記疾病が、腫瘍及び/又はその転移である請求項22記載の使用。

【請求項 2 4】

前記疾病が、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性リンパ性白血病、及び他の骨髄前駆体過形成、例えば真正赤血球増加症及び骨髄線維症の群から選択される請求項22記載の使用。

【請求項 2 5】

前記疾病が、網膜症、眼の他の脈管形成依存性疾病、特に角膜移植片拒絶、又は年齢関連の黄斑変性である請求項22記載の使用。

10

【請求項 2 6】

前記疾病が、リウマチ様関節炎、及び脈管形成に関連する他の炎症性疾病、特に乾癬、遅延過敏症、接触性皮膚炎、喘息、多発性硬化症、再狭窄、肺高血圧症、脳卒中、及び腸管の炎症性疾病、例えばクローン病である請求項22記載の使用。

【請求項 2 7】

前記疾病が冠状動脈及び末梢動脈疾患及びアテローム硬化性プラーク形成の進行である請求項22記載の使用。

【請求項 2 8】

前記疾病が、間質過形成に関連する疾病であり、又はフィブリン又は細胞外マトリックスの沈着に関連する病理学的間質反応疾患、例えば線維症、肝硬変、手根管圧迫症候群により特徴づけられる請求項22記載の使用。

20

【請求項 2 9】

前記疾病が、病理学的特性を有する、血管由来の炎症性及び間質性工程の阻害され得る婦人病疾患、例えば子宮内膜症、子癰前症、閉経期後出血及び卵巢過剰刺激である請求項22記載の使用。

【請求項 3 0】

前記疾病が、腹水症、水腫、例えば脳腫瘍関連の水腫、高高度損傷、低酸素誘発性脳水腫、肺水腫及び黄斑水腫、又は熱傷及び外傷に続く水腫、慢性肺疾患、成人性呼吸促窮迫症候群、骨再吸収、及び良性増殖性疾病、例えば筋腫、良性前立腺肥大である請求項22記載の使用。

30

【請求項 3 1】

創傷治癒の支持、特に瘢痕形成の低下、及び損傷を受けた神経の再生の間の瘢痕形成の低下のためである請求項22記載の使用。

【請求項 3 2】

有効量の請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物を投与することによる、異常調節された血管増殖、又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理方法。

【請求項 3 3】

前記疾病が、腫瘍及び/又はその転移である請求項32記載の方法。

【請求項 3 4】

前記疾病が、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性リンパ性白血病、及び他の骨髄前駆体過形成、例えば真正赤血球増加症及び骨髄線維症の群から選択される請求項32記載の方法。

40

【請求項 3 5】

前記疾病が、網膜症、眼の他の脈管形成依存性疾病、特に角膜移植片拒絶、又は年齢関連の黄斑変性である請求項32記載の方法。

【請求項 3 6】

前記疾病が、リウマチ様関節炎、及び脈管形成に関連する他の炎症性疾病、特に乾癬、遅延過敏症、接触性皮膚炎、喘息、多発性硬化症、再狭窄、肺高血圧症、脳卒中、及び腸管の炎症性疾病、例えばクローン病である請求項32記載の方法。

50

【請求項 37】

前記疾病が冠状動脈及び末梢動脈疾患及びアテローム硬化性プラーク形成の進行である請求項32記載の方法。

【請求項 38】

前記疾病が、間質過形成に関連する疾病であり、又はフィブリン又は細胞外マトリックスの沈着に関連する病理学的間質反応疾患、例えば線維症、肝硬変、手根管圧迫症候群により特徴づけられる請求項32記載の方法。

【請求項 39】

前記疾病が、病理学的特性を有する、血管由来の炎症性及び間質性工程の阻害され得る婦人病疾患、例えば子宮内膜症、子癰前症、閉経期後出血及び卵巢過剰刺激である請求項32記載の方法。

10

【請求項 40】

前記疾病が、腹水症、水腫、例えば脳腫瘍関連の水腫、高高度損傷、低酸素誘発性脳水腫、肺水腫及び黄斑水腫、又は熱傷及び外傷に続く水腫、慢性肺疾患、成人性呼吸促窮症候群、骨再吸収、及び良性増殖性疾患、例えば筋腫、良性前立腺肥大である請求項32記載の方法。

【請求項 41】

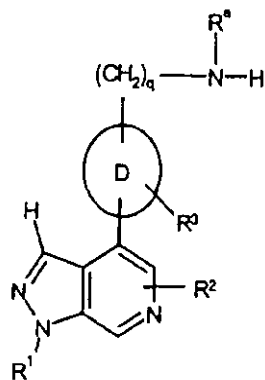
創傷治癒の支持、特に瘢痕形成の低下、及び損傷を受けた神経の再生の間の瘢痕形成の低下のためである請求項32記載の方法。

【請求項 42】

20

下記一般式 1 :

【化 27】



30

1

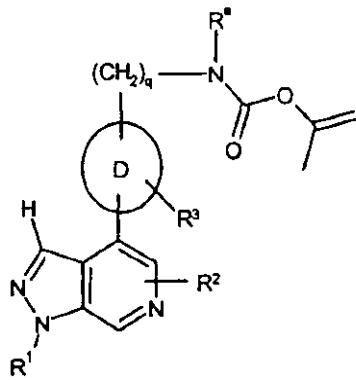
[式中、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]で表される化合物。

40

【請求項 43】

下記一般式12 :

【化 2 8】



12

10

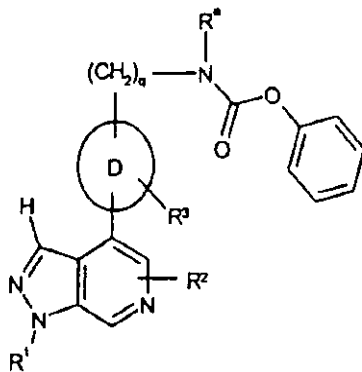
[式中、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]で表される化合物。

【請求項 4 4】

20

下記一般式14：

【化 2 9】



14

30

[式中、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項に定義される通りである]で表される化合物。

40

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製のためへの請求項13、14、16、18及び42記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 4 6】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製のためへの請求項19記載の一般式 3 の化合物の使用。

【請求項 4 7】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製のためへの請求項12記載の一般式11の化合物の使用。

【請求項 4 8】

50

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製のためへの請求項15及び43記載の一般式12の化合物の使用。

【請求項 4 9】

請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の一般式 (I) の化合物の調製のためへの請求項17及び44記載の一般式14の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般式 (I) の 3 - H - ピラゾロピリジン化合物類及びそれらの塩類、N - 酸化物類、溶媒化合物類及びプロドラッグ類、前記 3 - H - ピラゾロピリジン化合物を含んで成る医薬組成物類、前記 3 - H - ピラゾロピリジンの調製方法、前記方法において有用な中間体化合物類、前記 3 - H - ピラゾロピリジンの調製への前記中間体化合物の使用、及び前記 3 - H - ピラゾロピリジンの使用に関する。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

異常調節された血管増殖は、種々の炎症性疾患、特に乾癬、遅延過敏症、接触性皮膚炎、喘息、多発性硬化症、再狭窄、リュウマチ様関節炎及び炎症性腸疾患において決定的な役割を演じる。異常血管増殖はまた、新生血管形成性眼疾患、例えば年齢関連の黄斑変性及び糖尿病性網膜症に包含される。さらに、持続された血管増殖は、癌進行の1つの顕著な特徴として許容される (Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Cell 2000, 100, 57)。腫瘍は最初に、無血管塊状物として、又は存在する宿主血管の吸収により増殖するが、数mm³以上のサイズへの増殖は、腫瘍に酸素及び栄養物を十分に供給するために、血管新生増殖の誘発に依存する。

20

【0 0 0 3】

脈管形成の誘発は、腫瘍が一定サイズを超える必要条件 (いわゆる、脈管形成転換) である。癌細胞と腫瘍微小環境との間の複雑なシグナル相互作用網は、存在する脈管構造からの血管増殖の誘発を引起す。新生脈管形成に対する腫瘍の依存性は、癌治療における新規処理範例を導いて来た (Ferrara など. Nature 2005, 438, 967; Carmeliet Nature 2005, 438, 932)。適切なシグナルトランスダクション経路の小分子又は抗体 - 介在性阻害による腫瘍新生脈管形成の阻止は、現在利用できる治療選択を拡張するための高い有望性を維持する。

30

【0 0 0 4】

心血管系の成長は、2 種の基本的段階を包含する。胚成長の間に単に生じる初期血管形成段階においては、血管芽細胞は、内皮細胞に分化し、続いて原始的血管網が形成される。脈管形成と呼ばれる続く段階は、初期血管構造の再造形及び新規血管の発生を包含する (Risau, W. Nature 1997, 386, 671 ; Jain, R. K. Nat. Med. 2003, 9, 685)。生理学的には、脈管形成は、創傷治療、筋肉増殖、女性の周期及び上記疾病状態において生じる。

【0 0 0 5】

血管内皮成長因子 (VEGF) ファミリーの受容体チロシンキナーゼ、及びTie (免疫グロブリン及び上皮成長因子相同ドメインを有するチロシンキナーゼ) 受容体チロシンキナーゼが成長性及び疾病関連の脈管形成のために必須であることは知られている (Ferrara など Nat. Med. 2003, 9, 669; Dumont など. Genes Dev. 1994, 8, 1897; Sato など. Nature 1995, 376, 70)。

40

【0 0 0 6】

成人において、Tie2受容体チロシンキナーゼは、成人脈管構造の内皮細胞 (EC) 上で選択的に発現される (Schlaeger など. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1997, 94, 3058)。免疫組織化学的分析は、脈管形成を受ける成熟ラット組織におけるTie2の発現を示した。卵巣小胞形成の間、Tie2は、成長する黄体の新生血管において発現される。4 種の内因性リガンド (アンギオポイエチン 1 ~ 4) が、タイプ 1トランスメンブランTie2 (Tekとも呼

50

ばれる) 受容体に対して同定されており、そしてTie1受容体については、リガンドはこれまでは同定されていない。種々のガンジオポイエチンのC-末端フィブリノーゲン様ドメインへの細胞外Tie2ドメインの結合は、有意に異なった細胞効果を導く。さらに、Tie1受容体とTie2受容体との間のヘテロダイマー化は、リガンド結合に影響を及ぼすことが仮定されている。

【0007】

EC上で発現されるTie2へのAng1の結合は、受容体交差-リン酸化及びキナーゼ活性化を誘発し、従って種々の細胞内シグナル化経路を誘発する。Tie2タンパク質の細胞内C-末端は、Tie2シグナル化において決定的な役割を演じる (Shewchuk など. Structure 2000, 8, 1105)。リガンド結合に基づいて、コンフォメーション変化が誘発され、ここでそのコンフォメーションからC-末端を除去し、従って、前記C-末端における種々のTyr残基の交差-リン酸化によるキナーゼ活性化を可能にし、続いて、ホスフォチロシン-結合 (PTB) 部位含有の下流メディエーターのためのドッキング部位として機能する。Tie2のAng1活性化により開始される細胞効果は、ECアポトシスの阻害、EC移動及び血管再構成の刺激、炎症性遺伝子発現の抑制、及び血管透過性の抑制を包含する (Brindleなど. Circ. Res. 2006, 98, 1014)。ECにおけるVEGF-VEGFRシグナル化に比較して、Tie2のAng1活性化は、大部分の公開されたアッセイ設定においてEC増殖を刺激しない。

【0008】

Tie2シグナル化の抗-アポトシス効果は、Tie2 C-末端におけるY1102へのPI3Kの調節p85サブユニットの結合により活性化されるPI3K-Aktシグナル化軸により主に介在されることが見出された (DeBuskなど. Exp. Cell. Res. 2004, 298, 167; Papapetropoulos など. J. Biol. Chem. 2000, 275, 9102; Kim など. Circ. Res. 2000, 86, 24)。対照的に、活性化されたTie2受容体の下流の走化性応答は、PI3Kとアダプタータンパク質Dok-Rとの間のクロストークを必要とする。

【0009】

PI3Kへのそのプレクストリン相同 (PH) ドメインの結合、及びそのPTBドメインを通してのTie2 C-末端におけるY1108への同時結合を通してのDok-Rの膜局在化が、Nck及びPak-1を通してのDok-Rリン酸化及び下流のシグナル化を導く (Jonesなど. Mol. Cell Biol. 2003, 23, 2658; Master など. EMBO J. 2001, 20, 5919)。Tie2 C-末端のY1102へのアダプタータンパク質ShcAのPI3K-介在性補充はまた、細胞成長及び運動性効果、例えば内皮酸化窒素シンターゼ (eNOS)、集中性付着キナーゼ (FAK) 及びGTP-アーゼRhoA及びRac1の活性化を誘発すると思われる。Tie2シグナル化の他の下流メディエーターは、Erk1/2刺激を介在するアダプタータンパク質Grb2、及びSHP-2ホスファターゼを包含する。

【0010】

結論においては、Ang1によるTie2経路の基本的活性化は、ECのための細胞生存シグナルを供給することにより、及び血管のECライニングの統合性を維持することにより、成人脈管構造の休止及び統合性を維持すると思われる (Petersなど. Recent Prog. Horm. Res. 2004, 59, 51)。

【0011】

Ang1に比較して、Ang2は、Ang2が高濃度で又は延長された期間、存在しない場合、ECに対してTie2を活性化することはできない。しかしながら、Ang2は、Tie2によりトランスフェクトされた非内皮細胞においてはTie2アゴニストとして機能する。Ang2-Tie2相互作用のこの内容物依存性のための構造的基礎は、今日まで理解されていない。

【0012】

しかしながら、内皮細胞においては、Ang2は、Tie2アンタゴニストとして機能し、そして従って、Ang1の作用活性を阻止する (Maisonpierre など. Science 1997, 277, 55)。Tie2へのAng2結合は、血管不安定化を導き、そして前脈管形成性刺激物、例えばVEGFの不在で血管退行をもたらすAng1-介在性Tie2活性化を妨げる。Ang1は休止脈管構造における内皮周囲細胞、例えば周囲細胞又は平滑筋細胞により広く発現されないが、Ang2発現は

前進する脈管形成の領域において生じる。Ang2は、刺激に対してすばやい脈管応答を可能にするECの細胞質におけるWeibel-Palade体において貯蔵され得る。

【0013】

Ang1及びAng2は黄体において発現され、そしてAng2は増殖する血管の先導する端に局在化し、そしてAng1はその先導する端の後部に拡散的に局在化する。Ang2発現は中でも、低酸素により開始される(Pichiule など. J. Biol. Chem. 2004, 279, 12171)。Ang2は、腫瘍脈管構造においてアップレギュレートされ、そして初期腫瘍マーカーの1つを表す。低酸素性腫瘍組織においては、Ang2発現が、血管透過性を誘発し、そして例えば前脈管形成性VEGFの存在下で、脈管形成を誘発する。VEGFがEC増殖及び血管成長を介在した後、新しく形成された血管の成熟は、Ang1によるTie2活性化を必要とする。従って、Tie2活性の微妙な平衡化が、新生脈管形成の初期及び後期段階において中枢の役割を演じる。

10

【0014】

それらの観察は、異常調節された脈管増殖により引起されるか又はそれに関連する疾病において、Tie2 RTKを抗 - 脈管形成治療のための魅力ある標的物にする。しかしながら、Tie2経路のみの標的化が新生脈管形成の効果的封鎖を達成するのに十分であるかどうかはわからない。一定の疾病又は疾病サブタイプにおいて、いくつかの脈管形成 - 関連のシグナル化経路を同時に阻止することが必要であるか、又はより効果的である。一定の腫瘍学的疾病においては、脈管形成関連のシグナル化経路及びさらに、一定のキナーゼ(この活性は、癌細胞増殖及び/又は癌細胞による周囲組織の侵襲のための決定的な役割を演じる)を阻止することが有益である。

20

【0015】

例えば、Retキナーゼは、例えば一定形の甲状腺癌において決定的役割を演じることが示されている。従って、脈管形成関連のシグナル化経路、例えばTie2シグナル化及びRetキナーゼ活性の同時阻害は、脈管形成のみの阻害よりもそれらの形の甲状腺癌の処理のためにより効果的である。チロシンキナーゼTrkBはしばしば、ヒト癌において過剰発現され、そしてTrkBシグナル化の腫瘍形成及び転移を促進することが包含された(例えば、Desmet, C. J.; Peeper, D. S. Cell. Mol. Life Sci. 2006, 63, 755を参照のこと)。例えば、Tie2シグナル化の脈管形成関連のシグナル化経路及びTrkBキナーゼ活性の同時阻害は、脈管形成のみの阻害よりも、高められたTrkB活性により特徴づけられる腫瘍の処理のためにより効果的であり得る。

30

【0016】

種々の理論が、Tie2下流のシグナル化現象に対するAng1及びAng2の特異的効果を説明するために論じられて来た。Tie2エクストドメインへのAng1及びAng2の構造的に異なった態様での結合は、異なった細胞効果を説明する細胞内キナーゼドメインのリガンド特異的コンフォメーション変化を誘発する。しかしながら、突然変異研究は、Ang1及びAng2の類似する結合部位を指摘する。対照的に、種々の出版物は、リガンド結合に基づく異なった受容体多量体化状態のための基礎としてAng1対Ang2の異なったオリゴマー化に集中して来た。そのテトラマー又は高次構造で存在するAng1のみが、ECにおけるTie活性化を開始するが、ところがAng2はその生来の状態でホモダイマーとして存在することが報告されている(Kimなど. J. Biol. Chem. 2005, 280, 20126; Davisなど. Nat. Struc. Biol. 2003, 10, 38; Barton など. Structure 2005, 13, 825)。

40

【0017】

最終的に、追加の細胞特異的補受容体と、Ang1又はAng2との特異的相互作用が、Tie2へのAng1対Ang2結合の異なった細胞効果を担当する。Ang1とインテグリン $\alpha_5\beta_1$ との相互作用は、一定の細胞効果のために必須であることが報告されている(Carlson など. J. Biol. Chem. 2001, 276, 26516; Dallabridaなど. Circ. Res. 2005, 96, e8)。インテグリン $\alpha_5\beta_1$ はTie2と構造的に結合し、そしてAng1に対する受容体の結合親和性を高め、インテグリン $\alpha_5\beta_1$ が存在する状況における低Ang1エフェクター濃度での下流のシグナル化の開始をもたらす。しかしながら、Tie2 - Ang2複合体の最近解決された結晶構造は、オリゴマー化状態も、異なった結合モードも、対抗する細胞効果を引起さないことを示唆する

50

(Bartonなど. Nat. Struc. Mol. Biol. 2006, オンライン公開を進める)。

【0018】

Ang1-Tie2シグナル化はまた、リンパ系の成長及びリンパ維持及び増殖において役割を演じる (Tammela など. Blood 2005, 105, 4642)。リンパ管形成におけるTie2シグナル化とVEGFR-3シグナル化との間の詳細なクロストークは、血管形成におけるTie2-KDRクロストークに等しいように思える。

【0019】

多数の研究が、脈管構造の成長及び維持におけるTie2シグナル化の機能的有意性を強調している。Tie2^{-/-}トランスジェニックマウスにおけるTie2機能の破壊は、脈管異常性の結果として9.5~12.5日の初期胚致死性を導く。Tie2^{-/-}胚における心臓及び脈管は、ECの低められたライニング及びECと、その下部の周囲細胞/平滑筋細胞マトリックスとの間の弱められた相互作用を示す。機能的Ang1発現を欠いているマウス及びAng2を過剰発現するマウスは、Tie2^{-/-}マウスの表現型の表現型レミニッセントを示す (Suri など. Cell 1996, 87, 1171)。Ang2^{-/-}マウスは、リンパ脈管構造の成長及びパターン化において強い欠陥を有し、そして新生児レンズの硝子質脈管構造の再成形及び退行を失敗する (Galeなど. Dev. Cell 2002, 3, 411)。Ang1は、リンパ欠陥を援助するが、しかし血管再成形欠陥を援助しなかった。従って、Ang2は、血管構造においてTie2アンタゴニストとして機能するが、しかしリンパ管構造の成長においてはTie2アゴニストとして機能し、このことは、リンパ成長におけるAng1及びAng2の冗長的役割を示唆する。

【0020】

Tie2経路の異常活性化が、種々の病理学的設定に包含される。高められたリガンド依存性及びリガンド無関係Tie2キナーゼ活性に導く活性化Tie2突然変異は、遺伝された静脈性奇形を引起す (Vikkulaなど. Cell 1996, 87, 1181)。高められたAng1 mRNA及びタンパク質レベル、並びに高められたTie2活性化は、肺高血圧 (PH) を有する患者において報告されている。PH患者における高められた肺動脈圧は、平滑筋細胞を有する肺小動脈の高められた範囲に起因する (Sullivan など. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 12331)。乾癬におけるような慢性炎症性疾患においては、Tie2及びリガンドAng1及びAng2は、外傷において高くアップレギュレートされるが、ところがTie2及びリガンドの発現における有意な低下が抗 - 乾癬処理下で生じる (Kuroda など. J. Invest. Dermatol 2001, 116, 713)。

【0021】

Tie2発現と疾病の病因との直接的な関係が、Tie2を過剰発現するトランスジェニックマウスにおいて最近示されている (Voskas など. Am. J. Pathol. 2005, 166, 843)。それらのマウスにおいては、Tie2の過剰発現が乾癬様表現型 (例えば、包皮肥厚化、乳頭間隆起及びリンパ球浸潤) を引起す。それらの皮膚異常性は、トランスジーン発現の抑制に基づいて完全に解決され、それにより、疾病の維持及び進行のためのTie2シグナル化への完全な依存性を示す。最近の研究は、炎症の誘発へのAng1/Ang2-Tie2シグナル化軸の連結を強調している (Fiedler et al. Nat. Med. 2006, 12, 235)。従ってTie2シグナル化経路の阻害は、広範囲の炎症疾患の治療においては有用であることが予測される。

【0022】

Tie2発現が、ヒト乳癌検体において研究され、そしてTie2発現が、正常な乳房組織及び腫瘍組織の両者において血管内皮に見出された。Tie2 - 陽性微小血管の役割が、正常な乳房組織に比較して、腫瘍において高められた (Peters など. Br. J. Cane. 1998, 77, 51)。しかしながら、内皮Tie2発現における有意な異種性が、種々のヒト癌からの臨床学的検体において観察された (Fathers など. Am. J. Path. 2005, 167, 1753)。対照的に、Tie2及びアングリオポエチンは、ヒト結腸直腸腺癌細胞において高く発現されることが見出され、これは、一定の癌におけるオートクライン/パラクライン増殖ループの実質的な存在下で示された (Nakayamaなど. World J. Gastroenterol. 2005, 11, 964)。

【0023】

類似するオートクライン/パラクラインAng1-Ang2-Tie2ループが、一定のヒト胃癌細胞

系について推定された (Wang など. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2005, 337, 386)。さらに、Ang2がAML (急性骨髄性白血病) 患者の骨髄において過剰発現され、そしてTie2がさらに、白血病性芽球において過剰発現されることが臨床学的に観察された (Schliemann et al. 2006, 91, 1203)。従って、Ang1-Tie2シグナル化が骨髄ニッチにおける造血幹細胞静止を調節することを考慮すれば、Tie2阻害が前骨髄性細胞の分化を誘導し、白血病性前駆体細胞からの骨髄のパーズをもたらす (Arai et al. *Cell* 2004, 118, 149)。

【 0 0 2 4 】

Ang1-Tie2シグナル化軸の関連性が、種々の生化学技法により調べられた。アンチセンスRNAアプローチによるAng1発現の阻害は、低められた異種移植片腫瘍増殖をもたらした (Shim など. *Int. J. Cancer.* 2001, 94, 6; Shim など. *Exp. Cell Research* 2002, 279, 299)。しかしながら、他の研究は、腫瘍モデルにおけるAng1の実験的過剰発現が、低められた腫瘍増殖をもたらすことを報告している (Hayes など. *Br. J. Cancer.* 2000, 83, 1154; Hawighorst など. *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 1381; Stoeltzing など. *Cancer Res.* 2003, 63, 3370)。後者の結果は、血管を、脈管形成刺激に対して低い感受性にする、血管の内皮ランニングを安定するリガンドの能力により説明され得る。過剰刺激又は刺激妨害によるAng1-Tie2シグナル化の力学的干渉が、類似する表現型を導く。

【 0 0 2 5 】

Tie2シグナル化を阻害する薬理的関連性が、種々の非小分子アプローチを適用して、実験された。Tie2に結合するAng1/2のペプチドインヒビターが、インビボモデルにおけるAng1-誘発されたHUVEC移動及び脈管形成誘発を阻害することが示された (Tournaire など. *EMBO Rep.* 2005, 5, 1)。腫瘍細胞ならし培地により誘発された角膜脈管形成が、VEGFの存在にもかかわらず、組換え可溶性Tie2受容体 (sTie2) により阻害された (Lin など. *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 2072; また Singh など. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2005, 332, 194も参照のこと)。アデノウィルスベクター供給されたsTie2による遺伝子療法は、ネズミ乳癌及びネズミメラノーマの腫瘍増殖速度を低めることができ、そして転移形成の低下をもたらした (Lin など. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 8829)。類似する効果が、関連するsTie2構造体 (Siemeister など. *Cancer Res.* 1999, 59, 3185) 及びTek-Fc構造体 (Fathers など. *Am. J. Pathol.* 2005, 167, 1753) に関して観察された。

【 0 0 2 6 】

アデノウィルス供給された抗-Tie2イントラボディー (intrabody) が、腫瘍周囲投与に基づいて、ヒトカポジ肉腫及びヒト結腸癌の増殖を阻害することが示された (Popkov など. *Cancer Res.* 2005, 65, 972)。組織病理学的分析は、対照腫瘍に対する処理された腫瘍において血管密度の著しい低下を示した。アデノウィルス供給されたイントラボディーによるKDR及びTie2の表現型同時ノックアウトが、KDRノックアウトのみよりもヒトメラノーマ異種移植片モデルの有意に高い増殖阻害をもたらした (Jendreyko など. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 8293)。

【 0 0 2 7 】

同様に、二特異的Tie2-KDRイントラボディーは、2種の単一特異的イントラボディーのみよりもインビトロEC管形成阻害アッセイにおいて、より活性的であった (Jendreyko など. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 47812)。Ang2-ブロック抗体及びペプチド-Fc融合タンパク質による腫瘍担持のマウスの計画的処理は、サブセットの動物における腫瘍静止及び腫瘍負荷の排除を導く (Oliner など. *Cancer Cell* 2004, 6, 507)。免疫化アプローチに基づく最近の報告に関して、Luo など. *Clin. Cancer Res.* 2006, 12, 1813を参照のこと。

【 0 0 2 8 】

しかしながら、Tie2シグナル化を妨げるための生化学技法を用いての上記研究から、類似する表現型が、Tie2キナーゼ活性の小分子インヒビターにより観察されるかどうかは明確でない。定義によるキナーゼの小分子インヒビターは、受容体のキナーゼ活性により介在されるそれらの細胞効果のみを阻止し、そして多酵素複合体における補助受容体又は骨

10

20

30

40

50

格成分としてのみキナーゼを包含するそれらを阻止しない。これまで、小分子Tie2インヒビターを用いての単一の研究のみが公開されている (Scharpfenecker など. J. Cell Sci. 2005, 118, 771)。Tie2キナーゼの小分子インヒビターが、例えばリガンド抗体、可溶性デコイ受容体又は受容体イントラボディほど、脈管形成の阻害において効果的であることを示すことが残っている。

【 0 0 2 9 】

従来技術：

今日まで、抗脈管形成活性を有する少数の治療剤が、癌処理のために許可されている。Avastin (Bevacizumab)、すなわちVEGF中性化抗体は、KDR及びVEGFR1シグナル化を阻止し、そして転移性結腸直腸癌の最も重要な処理のために許可されている。小分子多標的化されたキナーゼインヒビターNexavar (Sorafenib)は中でも、VEGFRファミリーのメンバーを阻害し、そして進行した腎細胞癌の処理のために許可されている。Sutent (Sunitinib)、すなわちVEGFRファミリーメンバーに対する活性を有するもう1つの多標的化されたキナーゼインヒビターは、胃腸間質腫瘍 (GIST) 又は進行した腎臓腫瘍を有する患者の処理のためにFDAにより許可されている。脈管形成 - 関連標的物のいくつかの他の小分子インヒビターが、臨床学的及び前臨床学的開発下にある。

10

【 0 0 3 0 】

AMG-386、すなわちアングリオポイエチン - 標的化組換えFc融合タンパク質は、進行した固形腫瘍を有する患者において第1相の臨床学開発下にある。Tie2に対する活性を有するいくつかの多標的化された小分子インヒビターは、癌治療のための前臨床学的評価、例えばABT-869, GW697465A 及び A- 422885.88 (BSF466895)下にある。しかしながら、最初の及び最も最近の化合物 (Abt-869) は、Tie2に対してよりも少なくとも5種の他のキナーゼ標的物に対して10倍以上有能であることが報告されている。さらに、Abt - 869は、細胞性Tie2自己リン酸化のインヒビターとして、単なる適度な活性を有することが報告されている (Albert et al. Mol. Cancer Ther. 2006, 5, 995)。

20

【 0 0 3 1 】

ピラゾロピリジンは、抗菌物質として開示されて来た (例えば、Attaby など., Phosphorus, Sulfur and Silicon and the related Elements 1999, 149, 49-64; Godaなど. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1845)。US5478830号はさらに、アテローム硬化症の処理のための融合された複素環式化合物を開示する。ピラゾロピリジンはまた、PDE-4インヒビターとしても記載されている (WO2006004188号、US20060004003号)。

30

【 0 0 3 2 】

適度なEGFR阻害性を有する単一の3 - アミノ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジンが、Cavasotto など. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1969)により公開されている。5 - アリール - 1H - 3 - アミノピラゾロ[3, 4 - b]ピリジンは、GSK-3インヒビターとして報告されている (Witherington など. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1577)。WO2003068773号は、GSK-3インヒビターとして3 - アミノピラゾロピリジン誘導体を開示する。

【 0 0 3 3 】

WO2004113304号 (Abt-869を包含する、上記を参照のこと) は、タンパク質チロシンキナーゼのインヒビターとして、KDRキナーゼのようなインヒビターとして3 - アミノ - インドゾールを開示する。WO2006050109号、WO2006077319号及びWO2006077168号は、チロシンキナーゼインヒビターとして、特にKDRキナーゼインヒビターとして、3 - アミノピラゾロピリジンを開示する。

40

【 0 0 3 4 】

WO2002024679号は、IKKインヒビターとしてテトラヒドロピリジン - 置換されたピラゾロピリジンを開示する。さらに、WO2004076450号は、p38インヒビターとして5 - ヘテロアリール - ピラゾロピリジンを開示する。中でもUS20040192653号及びUS20040176325号は、p38インヒビターとして4 - H - ピラゾロピリジンを開示する。WO200504481号は、Ablキナーゼインヒビターとしてピラゾロピリジンを開示する。

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0035】

Tie2キナーゼの小分子インヒビター、特に単離されたキナーゼドメインのみならず、またより重要なことには、細胞Tie-2自己リン酸化のインヒビターについての新規化学型の高い必要性が存在する。追加の抗-脈管形成活性及び薬物動力学のパラメーター、例えば溶解性、膜透過性、組織分布、及び代謝の微調整が、異常調節された血管増殖により引起されるか又はそれに関連する種々の疾病についての適切なプロファイルの化合物の選択を、最終的に可能にするであろう。特定キナーゼ（この活性は、脈管形成には関連しないが、しかし腫瘍細胞増殖又は腫瘍細胞による周囲組織の侵襲に関連する）の追加の障害が、一定の疾病、例えば腫瘍疾患の処理において特に重要なものである。しかしながら、純粋な抗脈管形成活性を有する化合物が、例えば異常調節された脈管増殖により引き起こされるか、又はそれに関連している非腫瘍学的疾患の処理のために特に重要なものである。

10

【0036】

チロシンキナーゼの種類内での選択性を示す化合物を自由に有することが所望される。なぜならば、広範囲のチロシンキナーゼの障害及びそれに起因する副作用が、それらの化合物の医薬用途を制限するからである。特定の他のチロシンキナーゼのインヒビターとして、特にインスリン受容体キナーゼ（InsR）のインヒビターとして、有意には低い活性であるが、Tie2の有能な障害を示す化合物を、自由に有することが特に所望される。

20

【0037】

InsRキナーゼの障害は、肝臓に対する不都合な効果をもたらす。インスリン及びIGF-1受容体の両者を障害する濃度でのインスリン/IGF-1受容体インヒビターNVP-AVW742は、結果として、欠陥的胆汁流の場合、強い肝臓毒性効果を予測する、デソキシコリン酸-誘発されたアポトーシス細胞死を強化した（Dent et al. Biochem. Pharmacol. 2005, 70, 1685）。さらに悪いことには、ニューロン性インスリン受容体の障害は、酸化/エネルギー脳代謝においてアルツハイマーのような障害を引起す（Hoyer et al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999, 893, 301）。

【0038】

キナーゼインヒビターとしてこれまで使用されている骨格への小さな構造変化が、予測できない態様で選択性プロファイルに有意に影響を与えることは、当業者に知られている。ATP-競争性複素芳香族化合物を用いることによるキナーゼの障害は、特許及び科学貢献に十分に示されている（Parang, K.; Sun, G. Curr. Opin. Drug Disc. 2004, 7, 617: Design Strategies for protein kinase inhibitors）。ATP-競争化合物が酵素の明確な領域（いわゆるヒンジ領域）への水素結合ネットワークを形成することによりキナーゼにおけるATP-結合部位に結合することは、当業者に知られている。3-アミノピラゾールが、3-アミノピラゾール成分のアミノ基を含むキナーゼヒンジ領域へのそのような水素結合ネットワークを形成することは示されている（Witherington など.: "5-aryl-pyrazolo[3,4-b]pyridines: Potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3" Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 1577）。

30

【0039】

上記に引用されるような従来技術は、例えばTie2キナーゼの種々のチロシンキナーゼのインヒビターとして3-アミノインダゾール及び3-アミノピラゾロピリジンを示した。一般的に、物理化学又は薬物動力学特性を改良するために、低められた数のH-結合ドナーを有する化合物をすぐに有することが所望される。しかしながら、当業者は、上記に引用される従来技術の化合物のピラゾール環の3位置におけるアミノ基の除去が、例えばTie2キナーゼヒンジ領域とそれらのインヒビターとの水素結合相互作用を中断し、そして従って、キナーゼインヒビターとしての有意に低められた活性を有する化合物を誘導することを予測する。

40

【課題を解決するための手段】

【0040】

50

本発明の記載：

驚くべきことには、3 - アミノ基を欠いているピラゾロピリジン骨格を特徴とする本発明の化合物が、Tie2キナーゼ活性のインヒビターとして及び細胞Tie2自己リン酸化のインヒビターとしての有能な活性を示すことが現在見出された。さらに驚くべきことには、本発明の化合物は、他の所望しないチロシンキナーゼ、特にインスリン受容体キナーゼ (InsR) の阻害に対して、Tie2キナーゼのより選択的阻害を伴って、チロシンキナーゼの種類内の好都合な選択性プロファイルを示す。

【0041】

そのような薬理学的プロファイルは、異常調節された血管増殖の疾病、又は異常調節された血管増殖を付随する疾病、特に固形腫瘍及びその転移を処理するためにのみならず、また異常調節された血管増殖の非腫瘍形成疾病又は異常調節された血管増殖に付随する非腫瘍形成疾病、例えば網膜症、眼の他の脈管形成依存性疾病、特に角膜移植片拒絶又は年齢関連の黄斑変性、リウマチ様関節炎、及び脈管形成に関連する他の炎症性疾患、特に乾癬、遅延過敏症、接触性皮膚炎、喘息、多発性硬化症、再狭窄、肺高血圧症、脳卒中及び腸疾患、疾病、例えば冠状及び末梢動脈疾患を処理するために高く所望され、ここで前記非腫瘍形成疾病の処理は好ましくは、腫瘍形成疾病の処理においてよりも低い副作用を付随する。さらに、本発明の化合物（この活性は、一定の腫瘍学的疾患の病因に関係するものである）による1又は複数の特定のチロシンキナーゼの阻害は、それらの腫瘍学的疾患の処理のためへの本発明の好ましい化合物の使用を可能にする。

【0042】

上記新規の技術的問題に対する解決は、一定の種類3 - H - ピラゾロピリジン及びその塩、N - 酸化物、溶媒化合物及びプロドラッグから、本発明に従って誘導された化合物、3 - H - ピラゾロピリジンの調製方法、前記3 - H - ピラゾロピリジンを含む医薬組成物、前記3 - H - ピラゾロピリジンの使用、及び前記3 - H - ピラゾロピリジンによる疾病の処理方法（すべては、本出願の請求項に定義される）を提供することにより達成される。

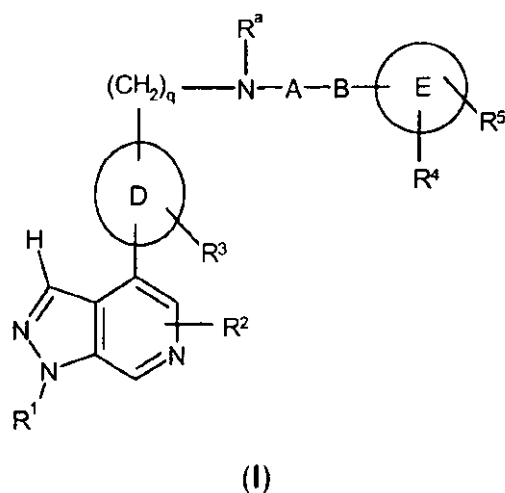
【発明を実施するための形態】

【0043】

下記一般式 (I) の化合物、その塩、N - 酸化物、溶媒化合物及びプロドラッグは、“本発明の化合物”として集合的に言及される。従って、本発明は、下記一般式 (I)：

【0044】

【化1】



【0045】

【式中、R¹は、H又は-C(O)R^bを表すか、又はC₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好

ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

【0046】

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^C$ 、 $-C(O)R^b$ を表すか、又は C_1 - C_6 -アルキル、 C_2 - C_6 -アルケニル、 C_2 - C_6 -アルキニル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 は、水素、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -アルコキシ、 C_1 - C_6 -ハロアルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

10

【0047】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、お互い独立して、水素、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^C$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^C)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_6 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_{10} -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

【0048】

20

R^8 は、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^C$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^C)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a は、水素及び C_1 - C_6 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0049】

R^b は、ヒドロキシル、 $-OR^C$ 、 $-SR^C$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_6 -アルキル及び C_3 - C_{10} -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_6 -アルキル及び C_3 - C_{10} -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_6 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

30

【0050】

R^c は、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_6 -アルキル、 C_1 - C_6 -ハロアルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、1又は複数回、置換され；

【0051】

R^{d1} 、 R^{d2} はお互い独立して、水素、 C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル、 C_3 - C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

40

【0052】

R^{d1} 及び R^{d2} は、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_6 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；

50

これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、-C(O)-、-S(O)-及び/又は-S(O)₂-基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

【0053】

R^{d3}は、水素、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₆-アルキル及びC₃-C₁₀-シクロアルキルは任意には、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁-C₆-ハロアルキル又はC₁-C₆-アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

10

R^eは、NR^{g1}R^{g2}、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0054】

R^fは、水素、-C(O)R^e、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁-C₆-アルコキシ、アリール、又はNR^{g1}R^{g2}により、1又は複数回、置換され；

20

【0055】

R^{g1}、R^{g2}は、お互い独立して、水素、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0056】

R^{g1}及びR^{g2}は、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^a、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、-C(O)-、-S(O)-及び/又は-S(O)₂-基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

30

【0057】

Aは、-C(O)-、-C(S)-、-C(=NR^a)-、-C(O)NR^a-、-C(=NR^a)NR^a、-S(O)₂-、-S(O)(=NR^a)-、-S(=NR^a)₂-、-C(S)NR^a-、-C(O)C(O)-、-C(O)C(O)NR^a-、-C(O)NR^aC(O)-、-C(S)NR^aC(O)-及び-C(O)NR^aC(S)-を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

Bは、結合であるか、又はC₁-C₆-アルキレン、C₃-C₁₀-シクロアルキレン及びC₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキレンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

D、Eは、お互い独立して、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；そして

40

qは、0、1又は2の整数を表し；

【0058】

ここで1又は複数のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記R^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内のR^a、R^b、R^c、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^{g1}、R^{g2}、又はR⁸の複数の存在は同一であっても又は異なっても良い]

で表される化合物、又はその塩、N-酸化物、溶媒化合物又はプロドラッグに関する。例えば、R^aが分子に2度、存在する場合、第1のR^aの意味はHであり、そして第2のR^aの意

50

味はメチルである。

【 0 0 5 9 】

好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H又は $-C(O)R^b$ を表すか、あるいは C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、及び C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

【 0 0 6 0 】

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、又は $-C(O)R^b$ を表すか、あるいは C_1-C_6 -アルキル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで前記残基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

【 0 0 6 1 】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^c)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

【 0 0 6 2 】

R^8 が、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 及び $-OP(O)(OR^c)_2$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及び C_1-C_6 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【 0 0 6 3 】

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1-C_6 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

【 0 0 6 4 】

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、1又は複数回、置換され；

【 0 0 6 5 】

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置

10

20

30

40

50

換され；あるいは

【0066】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_6 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-OP(O)(OR^f)_2$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 及び/又は $-S(O)_2-$ 基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

10

【0067】

R^{d3} が、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル及び C_3-C_{10} -シクロアルキルは任意には、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_6 -ハロアルキル又は C_1-C_6 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0068】

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -ハロアルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

20

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_{10} -シクロアルキル、 C_3-C_{10} -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0069】

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～10員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^a 、酸素又は硫黄を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 及び/又は $-S(O)_2-$ 基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、1又は複数の二重結合を含むことができ；

30

【0070】

A が、 $-C(O)-$ 又は $-C(O)NR^a-$ を表し；

B が、結合であるか、又は C_1-C_3 -アルキレン、及び C_3-C_5 -シクロアルキレンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

40

D, E は、お互い独立して、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；そして

q が、0、又は1の整数を表し；

【0071】

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する

50

。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

【0072】

より好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H、 C_1-C_6 -アルキル、又は C_2-C_6 -アルケニルを表し、ここで C_1-C_6 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1-C_6 -アルキルを表し、ここで C_1-C_6 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

【0073】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

【0074】

R^8 が、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1-C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

【0075】

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

【0076】

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；又は

【0077】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得、そして任意には、 $-C(O)-$ 基により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、

10

20

30

40

50

中断され得；

【0078】

R^{d3} が、水素、及び C_1 - C_4 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_4 -ハロアルキル又は C_1 - C_4 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0079】

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

10

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0080】

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、 NH 、 NR^a 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

20

【0081】

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

D, Eは、お互い独立して、アリーレン又はヘテロアリーレンであり；そして

qが、0であり；

【0082】

30

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

【0083】

さらに特に好ましい態様によれば、本発明は、

40

R^1 が、H、 C_1 - C_6 -アルキル、又は C_2 - C_6 -アルケニルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1 - C_6 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

【0084】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、

50

C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(O)R^b、-S(O)₂R^b、-OR^c及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル及びC₃-C₆-シクロアルキルは任意には、R⁸により、1又は複数回、置換され；

【0085】

R⁸が、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₁-C₃-ハロアルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-C(O)R^b、-S(O)₂R^b、-OR^c、及び-NR^{d1}R^{d2}を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

10

R^aが、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0086】

R^bが、ヒドロキシル、-OR^c、-SR^c、-NR^{d1}R^{d2}、C₁-C₃-アルキル及びC₃-C₆-シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル及びC₃-C₆-シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又はC₁-C₃-アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

R^cが、水素、-C(O)R^e、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリーール、-OR^f又は-NR^{d1}R^{d2}により、1又は複数回、置換され；

20

【0087】

R^{d1}、R^{d2}がお互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基-C(O)R^e、-S(O)₂R^e又は-C(O)NR^{g1}R^{g2}を表わし、ここでC₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリーール、-NR^{g1}R^{g2}、-OR^f、-C(O)R^e、-S(O)₂R^eにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；又は

30

【0088】

R^{d1}及びR^{d2}が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、C₁-C₄-アルキル、ハロゲン、-NR^{g1}R^{g2}、又は-OR^fにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、NR^{d3}又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

【0089】

R^{d3}が、水素、又はC₁-C₄-アルキルを表し、ここでC₁-C₄-アルキルは任意には、C₃-C₆-シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^eが、NR^{g1}R^{g2}、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₃-アルコキシ、アリーール及びヘテロアリーールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

40

【0090】

R^fが、水素、-C(O)R^e、C₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₇-シクロアルキル、C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここでC₁-C₃-アルキル、C₁-C₃-ハロアルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₇-ヘテロシクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、C₁-C₃-アルコキシ、アリーール、又はNR^{g1}R^{g2}により、1又は複数回、置換され；

【0091】

R^{g1}、R^{g2}が、お互い独立して、水素、C₁-C₃-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆-

50

ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^a 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

【0092】

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレン又はヘテロアリーレンであり；そして

qが、0であり；

10

【0093】

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

20

【0094】

さらに特に好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H、 C_1 - C_6 -アルキル、又は C_2 - C_6 -アルケニルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1 - C_6 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_6 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

30

R^3 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

【0095】

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

40

【0096】

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-SR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

50

【 0 0 9 7 】

R^e が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

【 0 0 9 8 】

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；又は

10

【 0 0 9 9 】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、 NH 、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

20

【 0 1 0 0 】

R^{d3} が、水素、又は C_1-C_4 -アルキルを表し、ここで C_1-C_4 -アルキルは任意には、 C_3-C_6 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【 0 1 0 1 】

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_7 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

30

【 0 1 0 2 】

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、 NH 、 NR^a 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

40

【 0 1 0 3 】

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、ヘテロアリーレンであり；そして

qが、0であり；

【 0 1 0 4 】

50

ここで 1 又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における 1 つの位置に、及び分子における 1 又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第 1 位置及び分子における前記第 2 又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式 I の化合物に関する。例えば、 R^a が分子に 2 度、存在する場合、第 1 の R^a の意味は H であり、そして第 2 の R^a の意味はメチルである。

【0105】

さらに特に好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは、置換されていないか、又は 1 又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素を表し；

R^3 が、水素、メチル、メトキシ、弗素及びヒドロキシを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、

【0106】

R^4 が、水素、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 R^8 により置換され；

R^5 が、水素、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_5 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_5 - C_6 -シクロアルキル、フェニル及びピリジルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_4 -アルキル、 C_5 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_5 - C_6 -シクロアルキル、フェニル及びピリジルは任意には、お互い独立して、 R^8 により、1 又は複数回、置換され；

【0107】

R^6 が、ヒドロキシを表し；

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素又はメチルを表し；

【0108】

R^b が、ヒドロキシ、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^c が、 C_1 - C_3 -アルキル、又は C_6 - C_7 -ヘテロシクロアルキルを表し；

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、及び C_1 - C_3 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；又は

【0109】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1 又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1 又は複数回、中断され得；

【0110】

R^{d3} が、水素、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1 - C_4 -ハロアルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1 又は複数回、置換され；

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

A が、 $-C(O)NR^a$ を表し；

B が、結合であり；

D が、パラ - フェニレンであり；

10

20

30

40

50

Eが、ピラゾールであり；そして

qが、0であり；

【0111】

ここで1又は複数の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^c 、又は R^{d3} は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

【0112】

変法によれば、本発明は、

R^1 が、H、又は C_1-C_3 -アルキルを表し、ここで C_1-C_3 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-C(O)R^b$ 又は C_1-C_3 -アルキルを表し、ここで C_1-C_3 -アルキル基は、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^7 により置換され；

R^3 が、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン及びシアノを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0113】

R^4 、 R^5 が、お互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

R^6 が、お互い独立して、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0114】

R^7 が、お互い独立して、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^8 が、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0115】

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1-C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

【0116】

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

【0117】

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は

10

20

30

40

50

基- $C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

【0118】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

10

【0119】

R^{d3} が、水素、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1 - C_4 -ハロアルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0120】

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

20

【0121】

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

30

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

qが、0であり；

【0122】

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

40

【0123】

上記変法の好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H、又は C_1 - C_3 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_3 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素を表し；

50

R^3 が、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、及びハロゲンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0124】

R^4 、 R^5 が、お互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

【0125】

R^6 が、お互い独立して、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

10

R^8 が、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0126】

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル及び C_3 - C_6 -シクロアルキルは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン又は C_1 - C_3 -アルコキシにより、1又は複数回、置換され；

20

【0127】

R^c が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_7 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アリール、 $-OR^f$ 又は $-NR^{d1}R^{d2}$ により、1又は複数回、置換され；

【0128】

R^{d1} 、 R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 又は $-C(O)NR^{g1}R^{g2}$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキルは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ又は基アリール、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；又は

30

【0129】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、 $-NR^{g1}R^{g2}$ 、又は $-OR^f$ により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

40

【0130】

R^{d3} が、水素、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1 - C_4 -ハロアルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 $NR^{g1}R^{g2}$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、 C_1 - C_3 -アルコキシ、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0131】

R^f が、水素、 $-C(O)R^e$ 、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくは

50

それらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_1-C_3 -アルコキシ、アリール、又は $NR^{g1}R^{g2}$ により、1又は複数回、置換され；

【0132】

R^{g1} 、 R^{g2} が、お互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{g1} 及び R^{g2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 、又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

【0133】

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

qが、0であり；

【0134】

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^{g1} 、 R^{g2} 、又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

【0135】

上記変法のより好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H、又は C_1-C_3 -アルキルを表し、ここで C_1-C_3 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素を表し；

R^3 が、水素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、及びハロゲンを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0136】

R^4 、 R^5 が、お互い独立して、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-C(O)R^b$ 、 $-OR^c$ 及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1-C_3 -アルキル、及び C_3-C_6 -ヘテロシクロアルキルは任意には、 R^8 により、1又は複数回、置換され；

【0137】

R^6 が、ヒドロキシを表し；

R^8 が、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_3-C_7 -ヘテロシクロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_1-C_3 -ハロアルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-OR^c$ 、及び $-NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^b が、ヒドロキシル、 $-OR^c$ 、 $-NR^{d1}R^{d2}$ 、 C_1-C_3 -アルキル及び C_3-C_6 -シクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0138】

R^c が、水素、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -ハロアルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、及び C_3-C

10

20

30

40

50

7-ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^{d1} , R^{d2} がお互い独立して、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、及び C_3 - C_6 -ヘテロシクロアルキルを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、又は基- $C(O)R^e$ 、又は- $S(O)_2R^e$ を表わし、ここで C_1 - C_3 -アルキルは、任意には、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1 - C_3 -アルコキシにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；あるいは

【0139】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、3～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これは任意には、 C_1 - C_4 -アルキル、ハロゲン、- $NR^{g1}R^{g2}$ 、又は- OR^f により、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、置換され；これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

10

【0140】

R^{d3} が、水素、又は C_1 - C_4 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_4 -アルキルは任意には、 C_3 -シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_1 - C_4 -ハロアルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ又はハロゲンにより、1又は複数回、置換され；

R^e が、 C_1 - C_3 -アルキル、又は C_3 - C_6 -シクロアルキルを表し；

Aが、- $C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ-フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

qが、0であり；

20

【0141】

ここで1又は複数の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^3 又は R^8 が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、又は R^8 は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 又は R^8 の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

30

【0142】

上記変法のさらにより好ましい態様によれば、本発明は、

R^1 が、H、又は C_1 - C_3 -アルキルを表し、ここで C_1 - C_3 -アルキルは、置換されていないか、又はお互い独立して、1又は複数回、 R^6 により置換され；

R^2 が、水素を表し；

R^3 が、水素、メチル、弗素、ヒドロキシ、及びメトキシを含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

【0143】

R^4 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、ハロゲン、及び- OR^c を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され、ここで C_1 - C_3 -アルキルは、任意には、 R^8 により置換され；

40

R^5 が、水素、 C_1 - C_3 -アルキル、 C_1 - C_3 -ハロアルキル、ハロゲン、及び- OR^c を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^6 が、ヒドロキシを表し；

【0144】

R^8 が、 C_6 -ヘテロシクロアルキル、- OR^c 、及び- $NR^{d1}R^{d2}$ を含んで成り、好ましくはそれらから成る群から選択され；

R^a が、水素及びメチルを表し；

R^c が、 C_1 - C_3 -アルキル、又は C_7 -ヘテロシクロアルキルを表し；

R^{d1} , R^{d2} がお互い独立して、水素、及び C_1 - C_6 -アルキルを含んで成り、好ましくはそれ

50

らから成る群から選択され；又は

【0145】

R^{d1} 及び R^{d2} が、それらが結合される窒素原子と共に、6員のヘテロシクロアルキル環を形成し、これにより、前記ヘテロシクロアルキル環の炭素主鎖は任意には、NH、 NR^{d3} 又は酸素を含んで成り、好ましくはそれらから成る群のメンバーにより、同じ手段で又は異なって、1又は複数回、中断され得；

R^{d3} が、水素、又はメチルを表し；

Aが、 $-C(O)NR^a$ -を表し；

Bが、結合であり；

Dが、パラ - フェニレンであり；

Eが、フェニレンであり；そして

q が、0であり；

10

【0146】

ここで1又は複数の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} が、分子における1つの位置に、及び分子における1又は複数の追加の位置に存在する場合、前記 R^a 、 R^c 、又は R^{d3} は、お互い独立して、分子における前記第1位置及び分子における前記第2又は追加の位置における上記に定義されたのと同じ意味を有し、単一分子内の R^a 、 R^c 、又は R^{d3} の複数の発生は同一であっても又は異なっても良い、一般式Iの化合物に関する。例えば、 R^a が分子に2度、存在する場合、第1の R^a の意味はHであり、そして第2の R^a の意味はメチルである。

20

【0147】

定義：

本出願においては、下記に及び請求の範囲に言及されるような用語は好ましくは、次の意味を有する：

用語“アルキル”とは、好ましくは枝分かれ鎖及び枝なしのアルキル、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、sec - ブチル、ペンチル、イソ - ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシル、並びにそれらの異性体として理解されるべきである。

【0148】

用語“ハロアルキル”とは、1又は複数の水素置換基がハロゲンにより、同じ手段で又は異なって置換されている、上記に定義されるような枝分かれ鎖及び枝なしのアルキルを好ましくは意味するものとして理解されるべきである。特に好ましくは、前記ハロアルキルは、例えばクロロメチル、フルオロプロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロメチル、ペンタフルオロメチル、プロモブチル、トリフルオロメチル、ヨードエチル及びそれらの異性体である。

30

【0149】

用語“アルコキシ”とは、好ましくは枝分かれ鎖及び枝なしのアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソ - プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソ - ブチルオキシ、tert - ブチルオキシ、sec - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソ - ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ及びドデシルオキシ、並びにそれらの異性体として理解されるべきである。

40

【0150】

用語“ハロアルコキシ”とは、1又は複数の水素置換基がハロゲンにより、同じ手段で又は異なって置換されている、上記に定義されるような枝分かれ鎖及び枝なしのアルコキシ、例えばクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、フルオロプロピルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、プロモブチルオキシ、トリフルオロメトキシ、ヨードエトキシ及びそれらの異性体を意味するものとして理解されるべきである。

【0151】

用語“シクロアルキル”とは、好ましくは C_3 - C_{10} シクロアルキル基、より特定には示さ

50

れる環サイズの飽和シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、又はシクロデシル基を意味するものとして；及びまた、C-主鎖に1又は複数の二重結合を含む不飽和シクロアルキル基、例えば C_3 - C_{10} シクロアルケニル基、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル又はシクロデセニル基を意味するものとして（ここで分子の残りへの前記シクロアルキル基の結合が二重結合又は単結合に供給され得る）；及びまた、 C_1 - C_6 アルキル基及び/又はハロゲン及び/又は OR^f 基及び/又は $NR^{g1}R^{g2}$ 基により、お互い独立して、1又は複数回、任意に置換される飽和又は不飽和シクロアルキル基を意味するものとして；例えば2-メチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロプロピル基、2,2-ジメチルシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロシクロヘキシル基、3-ジメチルアミノシクロブチル基、3-ジメチルアミノシクロペンチル基又は4-ジメチルアミノシクロヘキシル基を意味するものとして理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【0152】

用語“ヘテロシクロアルキル”とは、示される数の環原子を特徴とする、前記に定義されるような C_3 - C_{10} シクロアルキル基を意味するものとして（ここで1又は複数の環原子は、ヘテロ原子、例えばNH, NR^{d3} , O, S又は基、例えばC(O), S(O), $S(O)_2$ であるか、又は他方では、 C_n -シクロアルキル基（ここで、nは3, 4, 5, 6, 7, 8, 9又は10の整数である）において、1又は複数の炭素原子が前記ヘテロ原子又は前記基により置換され、そのような C_n -シクロヘテロアルキル基が供給される）；及びまた、C-主鎖に1又は複数の二重結合を含む不飽和ヘテロシクロアルキル基を意味するものとして（ここで、分子の残りへのヘテロシクロアルキル基の結合が前記二重結合又は単結合に供給され得る）；及び/また、 C_1 - C_6 アルキル基及び/又はハロゲン及び/又は OR^f 基及び/又は $NR^{g1}R^{g2}$ 基により、お互い独立して、1又は複数回、任意に置換される飽和又は不飽和シクロアルキル基を意味するものとして理解されるべきである。

【0153】

従って、前記 C_n -シクロヘテロアルキル基は、例えば C_3 -ヘテロシクロアルキルとして表される3員のヘテロシクロアルキル、例えばオキシラニル(C_3)を言及する。ヘテロシクロアルキルの他の例は、オキセタニル(C_4)、アジリジニル(C_3)、アゼチジニル(C_4)、テトラヒドロフラニル(C_5)、ピロリジニル(C_5)、モルホリニル(C_6)、ジチアニル(C_6)、チオモルホリニル(C_6)、ピペリジニル(C_6)、テトラヒドロピラニル(C_6)、ピペラジニル(C_6)、トリチアニル(C_6)及びチヌクリジニル(C_8)であり；前記シクロヘテロアルキル基はまた、例えば4-メチルピペラジニル、3-メチル-4-メチルピペラジン、3-フルオロ-4-メチルピペラジン、4-ジメチルアミノピペラジニル、4-メチルアミノピペリジニル、4-アミノピペリジニル、3-ジメチルアミノピペリジニル、3-メチルアミノピペリジニル、3-アミノピペリジニル、4-ヒドロキシピペリジニル、3-ヒドロキシピペリジニル、2-ヒドロキシピペリジニル、4-メチルピペリジニル、3-メチルピペリジニル、3-ジメチルアミノピロリジニル、3-メチルアミノピロリジニル、3-アミノピロリジニル又はメチルモルホリニルを言及する。

【0154】

用語“ハロゲン”又は“hal”とは、好ましくは弗素、塩素、臭素又はヨウ素として理解されるべきである。

【0155】

用語“アルケニル”とは、好ましくは枝分かれ鎖及び枝なしのアルケニル、例えばビニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、ブト-1-エン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブト-1-エン-3-イル、2-メチル-プロプ-2-エン-1-イル又は2-メチル-プロプ-1-エン-イル基、及びそれらの異性体として理解されるべきである。

【0156】

用語“アルキニル”とは、好ましくは枝かわれ鎖及び枝なしのアルキニル、例えばエチ

ニル、プロブ - 1 - イル - 1 - イル、プト - 1 - イル - 1 - イル、プト - 2 - イル - 1 - イル又はプト - 3 - イル - 1 - イル基、及びそれらの異性体として理解されるべきである。

【0157】

本明細書において使用される場合、用語“アリール”とは、個々の場合、3～12個の炭素原子、好ましくは6～12個の炭素原子を有する基、例えばシクロプロペニル、フェニル、トロピル、インデニル、ナフチル、アズレニル、ビフェニル、フルオレニル、アントラセニル、等として定義され、フェニルが好ましい。

【0158】

本明細書において使用される場合、用語“ヘテロアリール”とは、3～16個の環原子、好ましくは5又は6又は9又は10個の原子を含んで成り、同一であっても又は異なっても良い、少なくとも1つの窒素、NH、NR^{d3}、酸素又は硫黄を含み、そして単環式、二環式又は三環式であり得、そしてさらに、個々の場合、ベンゾ縮合され得る、芳香族環系として理解される。

【0159】

好ましくは、ヘテロアリールは次のものから選択される：チエニル、フラニル、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、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア - 4H - ピラゾリル、等、及びそれらのベンゾ誘導体、例えばベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、等；又はピリジル、ピラダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、等、及びそれらのベンゾ誘導体、例えばキノリニル、イソキノリニル、等；又はアゾシニル、インドリジニル、プリニル、等、及びそれらのベンゾ誘導体；又はシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチピリジニル、プテリジニル、カルバゾイル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサントニル、又はオキセピニル、等。

【0160】

用語“アルキレン”とは、本明細書において使用される場合、一般式(1)の化合物に関して、1, 2, 3, 4, 5又は6個の炭素原子を有する、任意に置換されたアルキル鎖又は“テサー(tether)”，すなわち任意に置換された-CH₂- (“メチレン”又は“単員のテサー”又は例えば-C(Me)₂-又はCH(Me)-, (R)-又は(S)-異性体)、-CH₂-CH₂- (“エチレン”、“ジメチレン”又は“2員のテサー”)、-CH₂-CH₂-CH₂- (“プロピレン”、“トリメチレン”又は“3員のテサー”)、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (“ブチレン”、“テトラメチレン”又は“4員のテサー”)、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (“ペンチレン”、“ペンタメチレン”又は“5員のテサー”)、又は-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (“ヘキシレン”、“ヘキサメチレン”、又は“6員のテサー”)基を意味するものとして理解されるべきである。好ましくは、前記アルキレンテサーは、1, 2, 3, 4又は5個の炭素原子、より好ましくは2個の炭素原子である。

【0161】

用語“シクロアルキレン”とは、本明細書において使用される場合、一般式(1)の化合物に関して、3, 4, 5, 6, 7, 8, 9又は10個、好ましくは3, 4, 5又は6個の炭素原子を有する、任意に置換されたシクロアルキル環、すなわち任意に置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル又はシクロデシル環、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を意味するものとして理解されるべきである。

【0162】

用語“ヘテロシクロアルキレン”とは、本明細書において使用される場合、一般式(1)の化合物に関して、同一でも又は異なっても良い、少なくとも1つのヘテロ原子(例えば、NH、NR^{d3}、酸素又は硫黄)を含む、上記定義されるようなシクロアルキレン環を意味するものとして理解されるべきである。

10

20

30

40

50

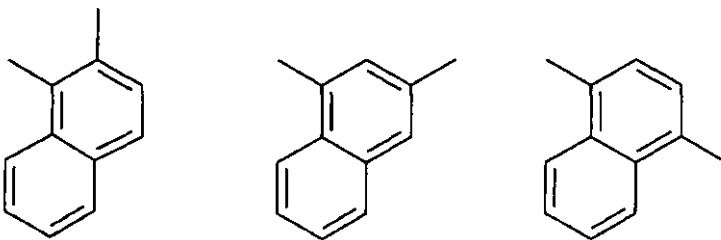
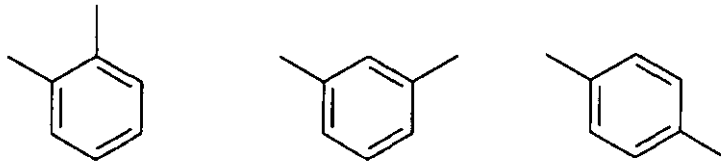
【 0 1 6 3 】

用語“アリーレン”とは、一般式(1)の化合物に関して、任意に置換された単環式又は多環式アリーレン芳香族系、例えばアリーレン、ナフチレン及びビアリーレン、好ましくは6又は10個の炭素原子を有する、任意に置換されたフェニル環又は“テューサー”を意味するものとして理解されるべきである。より好ましくは、前記アリーレンテューサーは、6個の炭素原子を有する環、すなわち“フェニレン”環である。用語“アリーレン”が使用される場合、結合残基は、パラ -、メタ - 及びオルト - 位置にお互い、例えば下記構造の任意に置換された成分に配置され得ることが理解されるべきである：

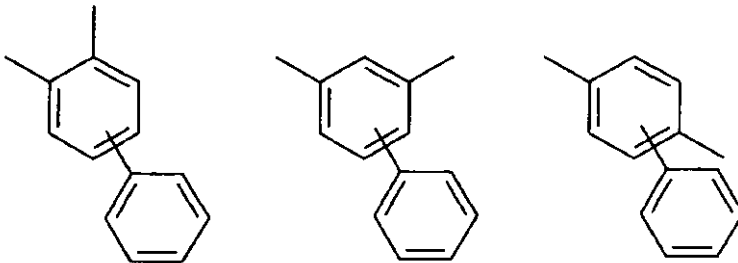
【 0 1 6 4 】

【 化 2 】

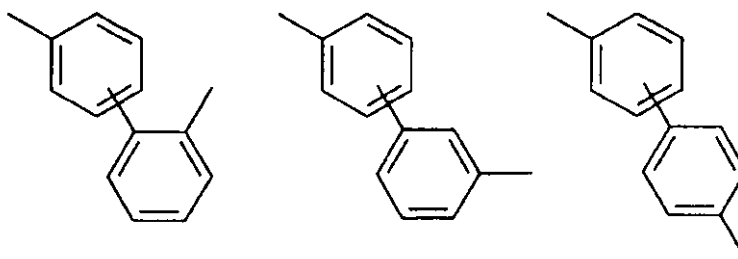
10



20



30



40

ここで、環上の結合位置は結合されていない結合として示されている。

【 0 1 6 5 】

用語“ヘテロアリーレン”とは、一般式(1)の化合物に関して、任意に置換された単環式又は多環式ヘテロアリーレン芳香族系、例えばヘテロアリーレン、ベンゾヘテロアリーレン、好ましくは任意に置換された5員の複素環式化合物、例えばフラン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、又はチオフエン又は“テューサー”、又は6員の複素環式化合物、例えばピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンを意味するものとして理解されるべきである。

50

【0166】

より好ましくは、前記ヘテロアリーレンターサーは、6個の炭素原子を有する環、例えば同一であっても又は異なっても良い少なくとも1つのヘテロ原子（窒素、NH、NR^{d3}、酸素又は硫黄である）を含む、アリーレン成分について前記に示されるような任意に理解された構造である。用語“ヘテロアリーレン”が使用される場合、結合残基は、オルト-、パラ-及びメタ-位置においてお互い配置され得ることが理解されるべきである。

【0167】

本明細書において使用される場合、“C₁-C₆-アルキル”、又は“C₁-C₆-アルコキシ”の定義において、本明細書を通して使用される場合、用語“C₁-C₆”とは、1～6個の有限数の炭素原子、すなわち1, 2, 3, 4, 5又は5個の炭素原子を有するアルキル基として理解されるべきである。前記用語“C₁-C₆”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C₁-C₆、C₂-C₅、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆；好ましくはC₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆；より好ましくは、C₁-C₃。

10

【0168】

同様に、本明細書において使用される場合、用語“C₂-C₆”とは、本明細書を通して使用される場合、例えば“C₂-C₆-アルケニル”及び“C₂-C₆-アルキニル”の定義においては、2～6個の有限数の炭素原子、すなわち2, 3, 4, 5又は6個の炭素原子を有するアルケニル基又はアルキニル基を意味するものとして理解されるべきである。前記用語“C₂-C₆”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C₂-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅、好ましくはC₂-C₃。

20

【0169】

本明細書において使用される場合、“C₃-C₁₀-シクロアルキル”又は“C₃-C₁₀-ヘテロシクロアルキル”の定義において、本明細書を通して使用される場合、用語“C₃-C₁₀”とは、3～10個の有限数の炭素原子、すなわち3, 4, 5, 6, 7, 8, 9又は10個の炭素原子、好ましくは3, 4, 5又は6個の炭素原子を有するシクロアルキル基として理解されるべきである。前記用語“C₃-C₁₀”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C₃-C₁₀、C₄-C₉、C₅-C₈、C₆-C₇；好ましくはC₃-C₆。

30

【0170】

本明細書において使用される場合、“C₃-C₆-シクロアルキル”又は“C₃-C₆-ヘテロシクロアルキル”の定義において、本明細書を通して使用される場合、用語“C₃-C₆”とは、3～6個の有限数の炭素原子、すなわち3, 4, 5又は6個の炭素原子を有するシクロアルキル基として理解されるべきである。前記用語“C₃-C₆”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆。

【0171】

本明細書において使用される場合、“C₆-C₁₁-アリール”の定義において、本明細書を通して使用される場合、用語“C₆-C₁₁”とは、5～11個の有限数の炭素原子、すなわち5, 6, 7, 8, 9, 10又は11個の炭素原子、好ましくは5, 6又は10個の炭素原子を有するアリール基として理解されるべきである。前記用語“C₆-C₁₁”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである：C₅-C₁₀、C₆-C₉、C₇-C₈；好ましくはC₅-C₆。

40

【0172】

本明細書において使用される場合、“C₅-C₁₀-ヘテロアリール”の定義において、本明細書を通して使用される場合、用語“C₅-C₁₀”とは、5～10個の有限数の炭素原子、すなわち5, 6, 7, 8, 9, 又は10個の炭素原子、好ましくは5, 6又は10個の炭素原子を有するヘテロアリール基として理解されるべきであり、それらの少なくとも1つの炭素原子が上記で定義されるようなヘテロ原子により置換される。前記用語“C₅-C₁₀”は、次の

50

ように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである： C_6-C_9 ， C_7-C_8 ；好ましくは C_5-C_6 。

【0173】

本明細書において使用される場合、“ C_1-C_3 - アルキレン”の定義において、本明細書を通して使用される場合、用語“ C_1-C_3 ”とは、1～3個の有限数の炭素原子、すなわち1，2又は3個の炭素原子を有するアルキレン基として理解されるべきである。前記用語“ C_1-C_6 ”は、次のように、そこに包含されるいずれかのサブレンジとして解釈されるべきであることが、さらに理解されるべきである： C_1-C_2 又は C_2-C_3 。

【0174】

本明細書において使用される場合、例えば本発明の一般式の化合物の置換基の定義における用語“1又は複数回”とは、“1，2，3，4又は5回、特に1，2，3又は4回、より特定には、1，2又は3回、より特定には1又は2回”を意味するものとして理解される。

10

【0175】

本明細書において使用される場合、用語“異性体”とは、他の化合物種と同じ数及びタイプの原子を有する化合物を言及する。2種の主要種類の異性体、構造異性体及び立体異性体が存在する。

本明細書において使用される場合、用語“構造異性体”とは、同じ数及びタイプの原子を有するが、しかし異なった順応で結合される化合物を言及する。機能的異性体、構造異性体、互変異体、原子価変異体が存在する。

20

【0176】

用語“立体異性体”は、2つの異性体分子についての縮合された式が同一であるよう、同じ手段で連続的に連結される原子を有する化合物を意味するものとして理解されるべきである。しかしながら、異性体は、原子が空間的に配置される手段において異なる。次の2種の主要サブクラスの立体異性体が存在する：単結合の回りでの回転を通して相互転換する配座異性体、及び容易に相互転換できない形状異性体。

【0177】

形状異性体は、鏡像異性体及びジアステレオマーから成る。鏡像異性体は、鏡像としてお互い関連する立体異性体である。鏡像異性体は、個々の中心が他の分子におけるその対応する中心の正確な鏡像である限り、いずれの数の立体中心でも含むことができる。それらの中心の1又は複数の中心が形状において異なる場合、それらの2種の分子はもはや鏡像ではない。鏡像異性体でない立体異性体は、ジアステレオマーと呼ばれる。

30

お互い異なったタイプの異性体を制限するためには、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参照のこと。

【0178】

さらなる態様：

本発明の式Iの化合物は、遊離形又は塩形で存在することができる。本発明の3-H-ピラゾロピリジンの適切な医薬的に許容できる塩は例えば、十分に塩基性である本発明の3-H-ピラゾロピリジンの酸付加塩、例えば無機又は有機酸、例えば塩酸、臭酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸又はレイン酸による酸付加塩を包含する。さらに、十分に酢酸である本発明の3-H-ピラゾロピリジンの適切な医薬的に許容できる塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩、又は生理学的に許容できるカチオンを付与する有機塩基との塩、例えばN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リシン、1，6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、Sovak-塩基、1-アミノ-2，3，4-ブタントリオールとの塩である。

40

【0179】

本発明の式Iの化合物は、一般式Iの化合物中の少なくとも1つの窒素が酸化され得ることにおいて、定義されるN-酸化物として存在することができる。

50

本発明の式Ⅰの化合物は、溶媒化合物、特に水和物として存在することができ、ここで本発明の式Ⅰの化合物は、化合物の結合格子の構造要素として、極性触媒、特に水を含むことができる。前記極性溶媒、特に水の量は、理論又は非理論比で存在することができる。理論的溶媒、例えば水和物の場合、それぞれ半(hemi)、半(semi)、一、1/2、二、三、四、五、等の溶媒化合物又は水和物が可能である。

【0180】

式(Ⅰ)の本発明の化合物は、プロドラッグとして、例えばインビボ加水分解可能エステルとして存在することができる。本明細書において使用される場合、用語“インビボ加水分解可能エステル”とは、カルボキシ又はヒドロキシ基を含む式(Ⅰ)の化合物のインビボ加水分解可能エステルが例えば親酸又はアルコールを生成するためにヒト又は動物身体において加水分解される医薬的に許容できるエステルであるものとして理解される。

10

【0181】

カルボキシについての適切な医薬的に許容できるエステルは例えば、アルキル、シクロアルキル及び任意に置換されたフェニルアルキル、特にベンジルエステル、 C_1 - C_6 アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 C_1 - C_6 アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 C_3 - C_8 シクロアルコキシ-カルボニルオキシ- C_1 - C_6 アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル；及び C_1 - C_6 アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルを包含し、そして本発明の化合物におけるいずれかのカルボキシ基で形成され得る。

20

【0182】

ヒドロキシ基を含む式(Ⅰ)の化合物のインビボ加水分解エステルは、無機エステル、例えばホスフェートエステル及び-アシルオキシアルキルエーテル、及びエステルのインビボ加水分解の結果として、親ヒドロキシ基を付与するために分解する関連化合物を包含する。-アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシ及び2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシを包含する。

【0183】

ヒドロキシのための基を形成するインビボ加水分解可能エステルの選択は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換されたベンゾイル及びフェニルアセチル、アルコキシカルボニル(アルキルカーボネートエステルを得るための)、ジアルキルカルバモイル及びN-(ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル(カルバメートを得るための)、ジアルキルアミノアセチル及びカルボキシアセチルを包含する。

30

【0184】

式(Ⅰ)の本発明の化合物、又はその塩、溶媒化合物、N-酸化物及びプロドラッグは、1又は複数の不斉中心を含むことができる。不斉炭素原始は、(R)又は(S)形状又は(R,S)形状で存在することができる。環状の置換基はまた、シス又はトランス形のいずれかで存在することができる。すべてのそのような形状(鏡像異性体及びジアステレオマーを包含する)は本発明の範囲内に包含されることが意図される。好ましい立体異性体は、より所望の生物学的活性を生成する形状を有するそれらである。本発明の化合物の分離された、純粋な又は部分的に精製された形状異性体又はラセミ混合物もまた、本発明の範囲内に包含される。前記異性体の精製及び前記異性体混合物の分離は、当業界において知られている標準技法により達成され得る。

40

【0185】

本発明のもう1つの態様は、上記に定義されるような一般式(Ⅰ)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(11)の化合物の使用に関する。

本発明のさらにもう1つの態様は、上記に定義されるような一般式(Ⅰ)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(1)の化合物の使用、さらに上記に定義されるような一般式(Ⅰa)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(1)の化合物の使用に関する。

50

【0186】

本発明のさらにもう1つの態様は、上記に定義されるような一般式(1)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(3)の化合物の使用に関する。

本発明のもう1つの態様は、上記に定義されるような一般式(1)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(12)の化合物の使用、さらに上記に定義されるような一般式(1a)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(12)の化合物の使用に関する。

【0187】

本発明のもう1つの態様は、上記に定義されるような一般式(1)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(14)の化合物の使用、さらに上記に定義されるような一般式(1a)の化合物の調製のためへの下記に言及されるような一般式(14)の化合物の使用に関する。

10

【0188】

本発明の化合物は、異常調節された血管増殖の疾病、又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理に使用され得る。特に、前記化合物は、細胞性Tie2シグナル化を効果的に妨げる。さらに、本発明の化合物は、適切な治療必要性に従って追加のキナーゼ標的物の阻害の調整を可能にする。

【0189】

従って、本発明のもう1つの観点は、異常調節された血管増殖の疾病、又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理のための医薬組成物の製造のためへの前記一般式(1)の化合物の使用である。

20

特に、前記使用は、腫瘍及び/又はその転移である疾病の処理においてである。本発明の化合物は特に腫瘍増殖及び転移、特に腫瘍増殖が持続性脈管形成を伴う場合、前処理を伴って又は伴わないで、すべての指標及び段階の固形腫瘍、主にすべての固形腫瘍、例えば乳癌、結腸癌、腎臓癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌及び/又は脳腫瘍、メラノーマ、又はそれらの転移の治療及び予防に使用され得る。

【0190】

さらに、前記使用は、慢性骨髄性白血病(又は“CML”)、急性骨髄性白血病(又は“AML”)、急性リンパ性白血病、急性リンパ球性白血病(又は“ALL”)、慢性リンパ球性白血病、慢性リンパ性白血病(又は“CLL”)、及び他の骨髄前駆体過形成、例えば真正赤血球増加症及び骨髄線維症の処理においてである。

30

もう1つの使用は、網膜症、眼の他の脈管形成依存性疾病、特に角膜移植片拒絶、又は年齢関連の黄斑変性の処理においてである。

【0191】

さらにもう1つの使用は、リウマチ様関節炎、及び脈管形成に関連する他の炎症性疾患、特に乾癬、遅延過敏症、接触性皮膚炎、喘息、多発性硬化症、再狭窄、肺高血圧症、脳卒中、及び腸管の炎症性疾患、例えばクローン病の処理においてである。

さらなる使用は、アテローム硬化性プラーク形成の進行の抑制、冠状動脈及び末梢動脈疾患の処理においてである。

【0192】

40

もう1つの使用は、間質過形成に関連する疾病の処理、及びフィブリン又は細胞外マトリックスの沈着に関連する病理学的間質反応疾患、例えば線維症、肝硬変、手根管圧迫症候群の処理においてである。

さらにもう1つの使用は、病理学的特性を有する、血管由来の炎症性及び間質性工程の阻害され得る婦人病疾患、例えば子宮内膜症、子宮前症、閉経期後出血及び卵巣過剰刺激の処理においてである。

【0193】

もう1つの使用は、腹水症、水腫、例えば脳腫瘍関連の水腫、高高度損傷、低酸素誘発性脳水腫、肺水腫及び黄斑水腫、又は熱傷及び外傷に続く水腫、慢性肺疾患、成人性呼吸促窮迫症候群、骨再吸収、及び良性増殖性疾患、例えば筋腫、良性前立腺肥大の処理にお

50

いてである。

さらなる使用は、瘢痕形成の低下、及び損傷を受けた神経の再生の間の瘢痕形成の低下のための創傷治癒においてである。

【0194】

本発明のさらにもう1つの観点は、有効量の前記記載の一般式(1)の化合物を投与することによる、異常調節された血管増殖、又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理方法である。

特に、前記方法の疾病は、腫瘍及び/又はその転移、特に腫瘍増殖が持続性脈管形成を伴う場合、前処理を伴って又は伴わないで、すべての指標及び段階の固形腫瘍、主にすべての固形腫瘍、例えば乳癌、結腸癌、腎臓癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌及び/又は脳腫瘍、メラノーマ、又はそれらの転移である。

【0195】

さらに、前記方法の疾病は、慢性骨髄性白血病(又は“CML”)、急性骨髄性白血病(又は“AML”)、急性リンパ性白血病、急性リンパ球性白血病(又は“ALL”)、慢性リンパ球性白血病、慢性リンパ性白血病(又は“CLL”)、及び他の骨髄前駆体過形成、例えば真正赤血球増加症及び骨髄線維症である。

さらに、前記方法の疾病は、網膜症、眼の他の脈管形成依存性疾病、特に角膜移植片拒絶、又は年齢関連の黄斑変性である。

【0196】

さらに、前記方法の疾病は、リウマチ様関節炎、及び脈管形成に関連する他の炎症性疾患、特に乾癬、遅延過敏症、接触性皮膚炎、喘息、多発性硬化症、再狭窄、肺高血圧症、脳卒中、及び腸管の炎症性疾患、例えばクローン病である。

さらに、前記方法の疾病は、アテローム硬化性プラーク形成の進行の抑制、冠状動脈及び末梢動脈疾患である。

【0197】

さらに、前記方法の疾病は、間質過形成に関連する疾病の処理、及びフィブリン又は細胞外マトリックスの沈着に関連する病理学的間質反応疾患、例えば線維症、肝硬変、手根管圧迫症候群である。

さらに、前記方法の疾病は、病理学的特性を有する、血管由来の炎症性及び間質性工程の阻害され得る婦人病疾患、例えば子宮内膜症、子宮前症、閉経期後出血及び卵巣過剰刺激である。

【0198】

さらに、前記方法の疾病は、腹水症、水腫、例えば脳腫瘍関連の水腫、高高度損傷、低酸素誘発性脳水腫、肺水腫及び黄斑水腫、又は熱傷及び外傷に続く水腫、慢性肺疾患、成人呼吸促窮迫症候群、骨再吸収、及び良性増殖性疾患、例えば筋腫、良性前立腺肥大である。

【0199】

本発明のもう1つの観点は、上記に定義されるような、又は本発明に記載される方法により得ることができる一般式(1)の化合物、又は医薬的に許容できるその塩、そのN-酸化物、又はその溶媒化合物、又はそのプロドラッグ、並びに医薬的に許容できる希釈剤又はキャリアーを含んで成る医薬組成物である。この組成物は、上記に説明されるように、異常調節された血管増殖の疾病又は異常調節された血管増殖に付随する疾病の処理のために特に適切である。

【0200】

本発明の化合物が医薬製品として使用されるためには、前記化合物又はその混合物が、腸内、経口、又は非経口投与のための本発明の化合物に関しては、適切な医薬的に許容できる有機又は無機不活性塩基材料、例えば精製された水、ゼラチン、アラビアガム、ラクテート、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール、等を含む医薬組成物に供給され得る。

【0201】

10

20

30

40

50

本発明の医薬組成物は、固体形で、例えば錠剤、糖剤、座剤、カプセルとして、又は液体形で、例えば溶液、懸濁液又はエマルジョンとして供給され得る。さらに、医薬組成物は、補助物質、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、浸透圧を調節するための塩又は緩衝液を含むことができる。

非経口投与（静脈内、皮下、筋肉内、血管内又は注入を包含する）に関しては、無菌注射溶液又は懸濁液、特にポリヒドロキシエトキシ含有ヒマシ油中、前記化合物の水溶液が好ましい。

【0202】

本発明の医薬組成物はさらに、海面活性剤、例えば胆汁酸、動物又は植物起源のリン脂質、それらの混合物、及びリポソーム及びその一部を含むことができる。

経口投与に関しては、タルク及び/又は炭化水素含有キャリアー及び結合剤、例えばラクトース、トウモロコシ及びジャガイモ澱粉を含む錠剤、糖剤又はカプセルが好ましい。溶液形でのさらなる投与は、例えば必要な場合、甘味剤を含むジュースとして可能である。

【0203】

投与量は、投与の経路、患者の年齢、体重、処理される疾病の種類及び重症度、及び類似する要因に依存して変更されるであろう。用量は、単位用量として、又はその一部により投与され得、そして一定期間、分配され得る。従って、最適な投与は、いずれかの特定の患者を処理する実施者により決定され得る。

【0204】

本発明の一般式(1)の化合物は、単独で、又は実際、1又は複数の追加の薬物、特に抗癌薬物又はその組成物と組合して使用される。特に、前記組合せは、単一の医薬組成物自体、例えば1又は複数の追加の薬物、特に抗癌薬物と共に1又は複数の一般式(1)の化合物を含む単一の医薬製剤、又は1又は複数の一般式(1)の化合物を含む第1の別個のパーツ及び1又は複数の追加の薬物、特に抗癌薬物をそれぞれ含む1又は複数の追加の別個のパーツを含んで成る形、例えば“パーツのキット”で存在することができる。より特定には、前記第1の別個のパーツは、前記1又は複数の追加の別個のパーツと同時に、又は連続的に使用され得る。さらに、他の処理手段、特に他の抗癌処理手段、例えば放射線療法と組合して、本発明の一般式(1)の化合物を使用することが可能である。

本発明のもう1つの観点は、本発明の化合物を調製するために使用され得る方法である。

【0205】

実験の詳細及び一般的方法：

次の表は、略語がテキスト本体内に説明されていない限り、この段落及び例セクションに使用される略語を列挙する。NMRピークの形は、それらがスペクトルで出現するように言及され、それよりも高い程度の効果は考慮されなかった。¹³C-NMRスペクトルにおける炭素原子の置換度（例えば、CH₃、CH₂、CH or Cqシグナル）の割り当ては、¹³C-DEPT NMR分析に基づかれる。化学名称は、MDL ISIS Drawにおいて実行されるよう、AutoNom 2000を用いて生成された。ある場合、市販される試薬の一般的に許容される名称が、AutoNom2000生成の名称の代わりに使用された。

【0206】

本発明の方法に従って生成される化合物及び中間体は、精製を必要とする。有機化合物の精製は、当業者に良く知られており、そして同じ化合物を精製するいくつかの手段が存在する。ある場合、精製は必要とされない。ある場合、化合物は、結晶化により精製され得る。ある場合、不純物は、適切な溶媒を用いて攪拌除去され得る。ある場合、化合物は、クロマトグラフィー、特にフラッシュクロマトグラフィーにより、例えばSepartis、例えばIsolute（商標）フラッシュシリカゲル又はIsolute（商標）フラッシュNH₂シリカゲルからの予備パックされたシリカゲルカートリッジを、Flashmaster II自動精製機（Argonaut/Biotage）及び溶離剤、例えばヘキサン/EtOAc又はDCM/エタノールのグラジエントを組合して精製され得る。

【 0 2 0 7 】

ある場合、化合物は、適切な予備バックされた逆相カラム及び溶離剤、例えば添加剤、例えばトリフルオロ酢酸又は水性アンモニウムを含む、水及びアセトニトリルのグラジエントを組合し、ダイオードアレイ検出器及び/又はオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分光計を備えたWaters自動精製機を用いて、分離用HPLCにより精製され得る。ある場合、例えば十分に塩基性である本発明の化合物、トリフルオロ又はホルメート塩の場合、又は十分に酸性である本発明の化合物、例えばアンモニウム塩の場合、上記精製方法は、塩の形で十分に塩基性か又は酸性の官能性を有する本発明のそれらの化合物を供給することができる。

【 0 2 0 8 】

このタイプの塩は、当業者に知られている種々の方法により、それぞれその遊離塩基又は遊離酸形に転換され得るか、又は続く生物学的アッセイにおいて塩として使用され得る。本明細書に記載のように単離される場合、本発明の化合物の特定形（例えば、塩、遊離塩基）は、前記化合物が特定の生物学的活性を定量化するために生物学的アッセイに適用され得る唯一の形である必要は必ずしもないことが理解されるべきである。マイクロ波照射を用いる反応は、任意にはロボットユニットを備えたBiotage Initiator（商標）電子オープンにより実施され得る。マイクロ波加熱を使用する、報告される反応時間は、示される反応温度に達した後の固定された時間として理解されるべきである。

【 0 2 0 9 】

【表 1】

表 1

略語	意味
Ac	アセチル
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
br	広い
Cl	化学的イオン化
d	ダブルレット
dd	ダブルレットのダブルレット
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
eq.	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化
GP	一般的方法
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分光法
m	マルチレット
mc	中心マルチレット
MS	質量分光法
NMR	核磁気共鳴分光法：化学シフト(δ)はppmで与えられる。
Pg	保護基
q	クアテット
rf	還流下で
r. t. 又は rt	室温
s	シングレット
Sept.	セプテット
t	トリプレット
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

【0210】

次の反応スキーム及び一般的方法は、本発明の一般式Iの化合物への一般的合成路を示し、そして制限するものではない。スキーム1～8に例示されるような転換の順序は種々の手段で変更されることは当業者に明白である。従って、スキーム1～8に例示される転換の順序は、制限するものではない。さらに、残基 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^b , R^c , R^{d1} , R^{d2} 及び R^{d3} の置換基の相互転換は、例示される転換の前及び/又は後、達成され得る。それらの変更は、例えば保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元又は酸化、ハロゲン化、金属化、置換、又は当業者に知られている他の反応であり得る。それらの転換は、置換基のさらなる相互転換を可能にする官能基を導入するそれらを包含する。適切な保護基及びそれらの導入及び切断は、当業者によく知られている（例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照のこと）。

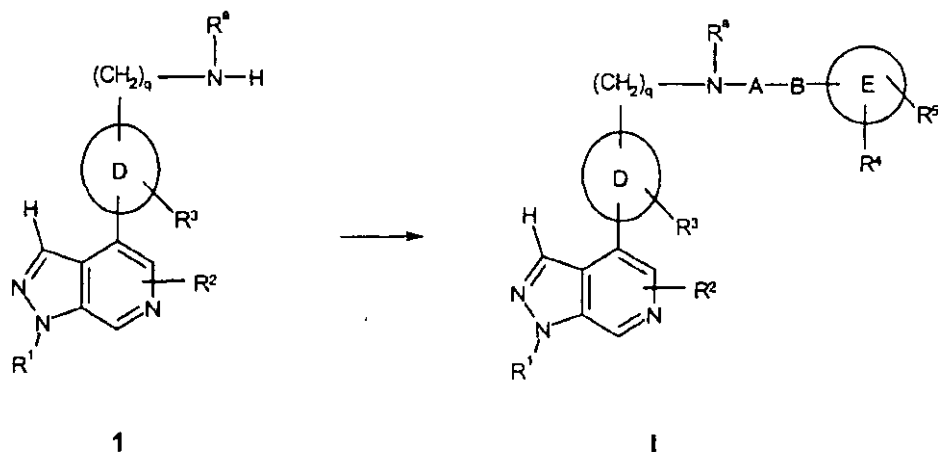
40

【0211】

50

【化 3】

スキーム 1



10

20

【0212】

スキーム 1：一般式 1 で表されるアミンの官能化による一般式 (I) の化合物の調製のための一般方法（前記式中、A, B, D, E, R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及び q は本発明の記載及び請求項に定義される通りである）。

一般式 (I) の化合物は、必要なら、適切な塩基、例えば溶媒としても使用され得るピリジン又はトリエチルアミンの存在下で、任意には、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、DMF、又は THF の存在下で、 $-20 \sim$ 溶媒の沸点までの範囲の温度で、好ましくは室温で、例えば適切に官能化されたイソシアネート（ウレアに導く）、適切な官能化された塩化スルホニル（スルホニルアミドに導く）又は適切に官能化された酸塩化物（カルボン酸アミドを導く）との反応により、一般式 1 のアミンから、スキーム 1 に示される方法に従って合成され得る。

30

【0213】

上記転換のための種々の適切なイソシアネートは、文献に記載されており、又は市販されている。当業者は、それぞれのイソシアネートが容易に入手できない場合、特に重要なものである、ウレアを形成する他の方法を十分に気づいている（典型的なより特定のウレア - 形成方法についてはスキーム 2, 2b, 2c を参照のこと）。

【0214】

官能化された（ヘテロ）アリールスルホニル塩化物の調製方法は、当業者に良く知られている。スルホニル基の導入は、スルホニル化により又はチオールを酸化により達成され得る。塩化スルホニルは、例えば塩化チオニル、塩化スルフリル、 PCl_5 、 POCl_3 又は塩化オキサリルとの反応により、スルホン酸から入手できる。

40

【0215】

一般式 I (A は $-\text{C}(\text{O})-$ である) のアミドへの一般式 1 のアミンの転換の場合、一般式 1 のアミンと、適切なエステルとを、トリメチルアルミニウムの存在下で及び適切な溶媒、例えばトルエンにおいて、 $0 \sim$ 溶媒の沸点の温度で、J. Org. Chem. 1995, 8414 に記載される方法に従って反応することも可能である。しかしながら、アミド形成に関しては、ペプチド化学から当業者に知られているすべての方法もまた入手できる。

【0216】

例えば、鹸化によりその反応するエステルから入手できるその対応する酸は、 $0 \sim$ 溶

50

媒の沸点の温度、好ましくは80℃で、ヒドロキシベンゾトリアゾール及びカルボジイミド、例えばジイソプロピルカルボジイミド(DIC)により、又は0℃～溶媒の沸点の温度、好ましくは室温で、予備形成された試薬、例えばO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(例えば、Chem. Comm. 1994, 201を参照のこと)により、又は活性剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(EDCI)/ジメチルアミノピリジン(DMAP)又はN-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(EDCI)/ジメチルアミノピリジン(DMAP)又はT3P(1-プロパンリン酸環状無水物)により得ることができる、活性化された酸誘導体により、非プロトン性極性溶媒、例えばDMF中、一般式1のアミンと反応され得る。

【0217】

適切な塩基、例えばN-メチルモルホリン、TEA、DIPEAの添加が必要である。アミド形成はまた、酸ハロゲン化物(例えば塩化オキサリル、塩化チオニル又は塩化スルフリルとの反応によりカルボン酸から形成され得る)、混合された酸無水物(例えば、イソブチロクロロホルミエートとの反応によりカルボン酸から形成され得る)、イミダゾリド(例えば、カルボニルジイミダゾリドとの反応によりカルボン酸から形成され得る)、又はアジド(例えば、ジフェニルホスホリルアジドDPPAとの反応によりカルボン酸から形成され得る)により達成され得る。

【0218】

上記アミドカップリング反応のために必要とされるカルボン酸は、市販されているか、又は市販されているエステル又はニトリルから入手できる。他方では、メチレンニトリルに置換基を担持する(ヘテロ)アリールは、求核置換反応(例えば、KCN, cat. KI, EtOH/H₂O)を通して、それぞれのハロゲン化物から容易に入手できる。市販の出発材料中への追加の官能基の導入は、当業者に知られている多数の芳香族転換反応、例えば求電子性ハロゲン化、求核性置換、及びアミドへの(ヘテロ)アリールカルボン酸の転換及びベンジルアミンへの続く還元(但し、それらだけには限定されない)により達成され得、ここで後者の2種の方法は、エーテル及び/又はアミノメチレン側鎖の導入のために特に適切なものである。

【0219】

ベンジルニトリル及びエステル(及びそれらのヘテロアリール類似体)は、塩基性条件下でベンジル位置で効果的にアルキル化され得、そして続いて、その対応するアルキル化された酸に加水分解され得る。ニトリル及びエステルのアルキル化のための条件は、単相又は二相溶媒システムにおける相移行触媒の存在又は不在下で、塩基性条件下で求電子体としてのアルキル臭化物又はアルキルヨウ化物の使用を包含するが、但しそれらだけには制限されない。

【0220】

特に、求電子種として過剰のアルキルヨウ化物を用いることにより、1,2-ジアルキル化されたニトリルを入手できる。より特定には、求電子体として1,2-ジハロアルキルを用いることにより、シクロアルキル成分が、ニトリル及びエステルのベンジル位置で配置され得る(J. Med. Chem. 1975, 18, 144; WO2003022852号)。さらにより特定には、1,2-ジハロエタン、例えば1,2-ジブromoエタン又は1-ブromo-2-クロロエタンを用いることにより、シクロプロパン環は、ニトリル又はエステルのベンジル位置で配置され得る。カルボン酸を生成するためのニトリルの加水分解は、酸又は塩基介在条件下で、当業者に知られているようにして、達成され得る。

【0221】

10

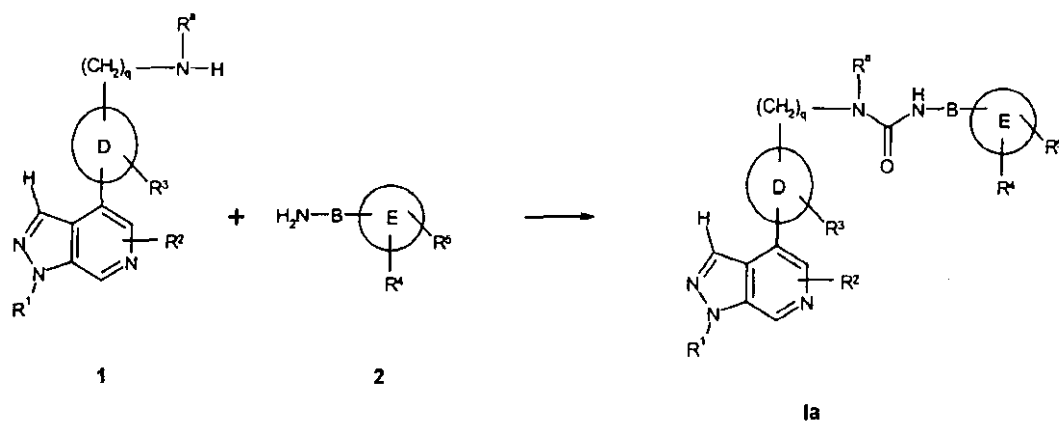
20

30

40

【化 4】

スキーム 2



10

【 0 2 2 2 】

スキーム 2：トリホスゲンの存在下で一般式 2 の（ヘテロ）アリアルアミンと、一般式 1 のアミンとを反応することによる、一般式（1a）の化合物の調製のためのより特定の方法（ここで、B、D、E、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び q は、本発明の記載及び請求項に定義される通りである）。

20

【 0 2 2 3 】

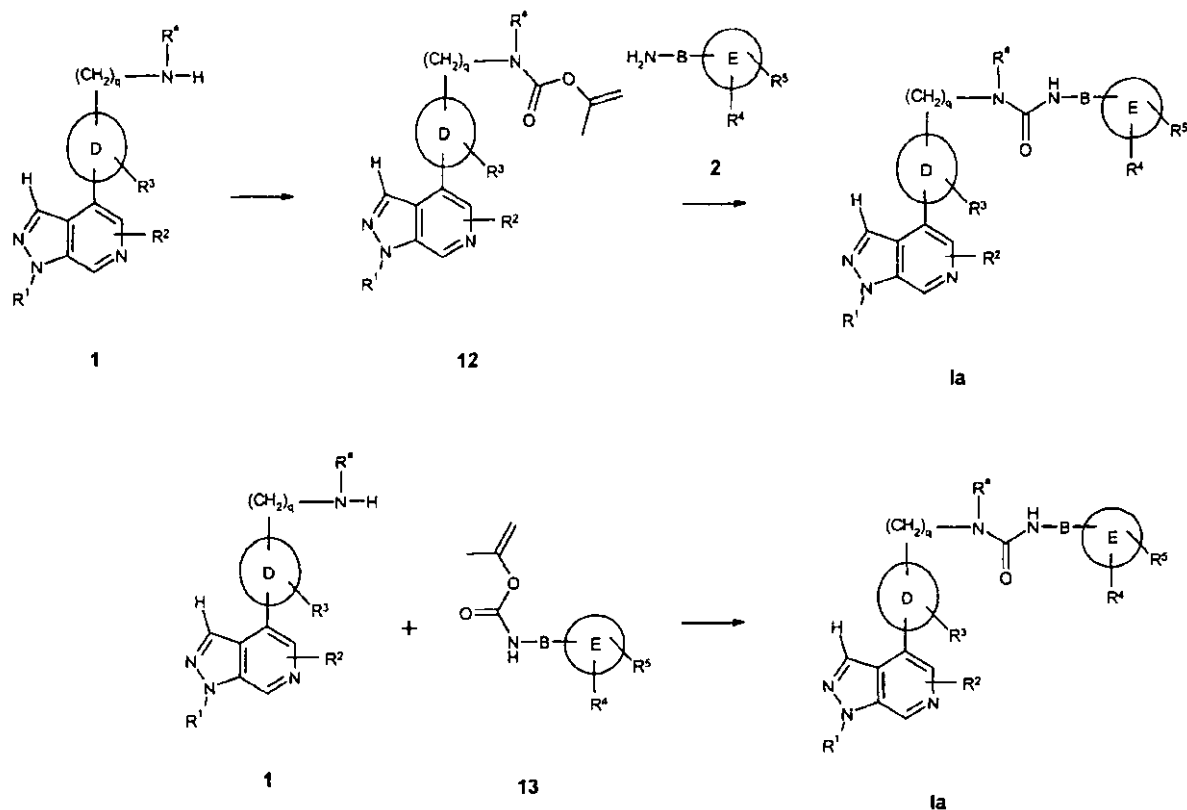
一般式 1a のウレアを生成する、他のより特定の方法が、スキーム 2 に記載する。この場合、一般式 1 のアミンから出発してのウレア形成が、それぞれの塩化カルバモイル、アリアル - 又はアルケニルカルバメートへの反応アミンの 1 つの現場転換を通して、一般式 2 の第 2 の官能されたアミンによるカップリングにより達成され得る（例えば、J. Org. Chem. 2005, 70, 6960 及びそこに引用される文献を参照のこと）。この方法は、出発アミンの 1 つに由来するそれぞれのイソシアネートの形成及び単離への代用方法を提供する（例えば、Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4769 を参照のこと）。より特定には、式 1a のウレアは、 $-20 \sim$ 溶媒の沸点の温度は、好ましくは室温で、不活性溶媒、好ましくはアセトニトリル中、2 種の適切に官能化されたアミン及び適切なホスゲン同等物から形成され得る。

30

【 0 2 2 4 】

【化 5】

スキーム2b



【0225】

スキーム2b：一般式1のアミンの一般式12のそれらの対応するイソプロペニルカルバメートへの転換及び一般式2の（ヘテロ）アリールアミンとの続く反応による、又は一般式1のアミンと、一般式13のイソプロペニルカルバメートとの反応による、一般式（1a）の化合物の調製のための他のより特定の方法（ここで、B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵及びqは、本発明の記載及び請求項に定義される通りである）。

30

【0226】

アルケニルカルバメート、例えばイソプロペニルカルバメートを用いての一般式1aのウレアを生成するための前述の他の方法が、より詳細にスキーム2bに示される。前に引用された出版物（J. Org. Chem. 2005, 70, 6960）に類似して、一般式1のアミンの一般式12のそれらのそれぞれのイソプロペニルカルバメートの転換は、適切な溶媒、例えばTHF中、適切な塩基、例えばN-メチルモルホリンの存在下でのイソプロペニルクロロホルメートとの反応により達成され得る。

40

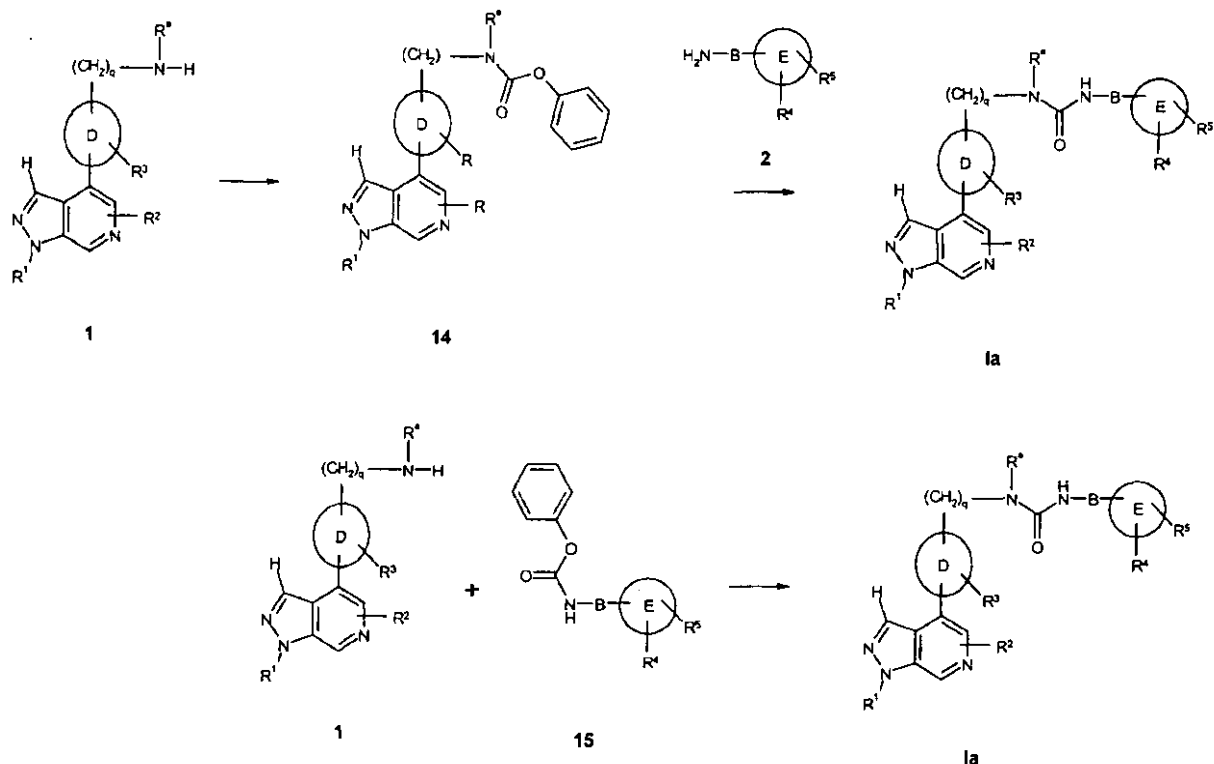
【0227】

次に、一般式12のイソプロペニルカルバメートが、適切な溶媒、例えばTHF中、適切な塩基、例えばN-メチルピロリジンの存在下で一般式2の（ヘテロ）アリールアミンと、単離の後又は現場、反応され、一般式1aのウレアが生成される。他方では、一般式2の（ヘテロ）アリールアミンが、上記のような条件を用いて、一般式13のそれらの対応するイソプロペニルカルバメートに転換され、そして続いて、上記条件下で一般式1のアミンと反応され、一般式1aのウレアが生成される。

【0228】

【化 6】

スキーム2c



【 0 2 2 9 】

スキーム2c：一般式1のアミンの一般式14のそれらの対応するイソプロペニルカルバメートへの転換及び一般式2の（ヘテロ）アリールアミンとの続く反応による、又は一般式1のアミンと、一般式15のイソプロペニルカルバメートとの反応による、一般式（1a）の化合物の調製のための他のより特定の方法（ここで、B, D, E, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵及びqは、本発明の記載及び請求項に定義される通りである）。

30

【 0 2 3 0 】

WO2007/064872号又はWO2005/110994号に記載される方法に類似して、アリールカルバメート、例えばフェニルカルバメート又は4-NO₂-フェニルカルバメートを用いての一般式1aのウレアの追加の生成方法が、スキーム2cに例示される。一般式1のアミンの一般式14のそれぞれのフェニルカルバメートへの転換が、適切な溶媒、例えばTHF中、適切な塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下でフェニルクロロホルメートの反応により達成される。次に、一般式14のフェニルカルバメートが、適切な溶媒、例えばTHF中、適切な塩基、例えばピリジンの存在下で一般式2の（ヘテロ）アリールアミンと、単離の後又は現場

40

【 0 2 3 1 】

上記転換のためのカップリング剤としての官能化された（ヘテロ）アリールアミンの調製方法は、当業者に良く知られている。市販の（ヘテロ）アリールアミン又はニトロ（ヘテロ）アリーレンから出発して、よく知られている転換、例えばアルキル化、求核又は求電子性置換、アシル化、ハロゲン化、ニトロ化、スルホニル化、（遷移）金属触媒されたカップリング、金属化、転位、還元及び/又は酸化（但し、それらだ抱けには限定されな

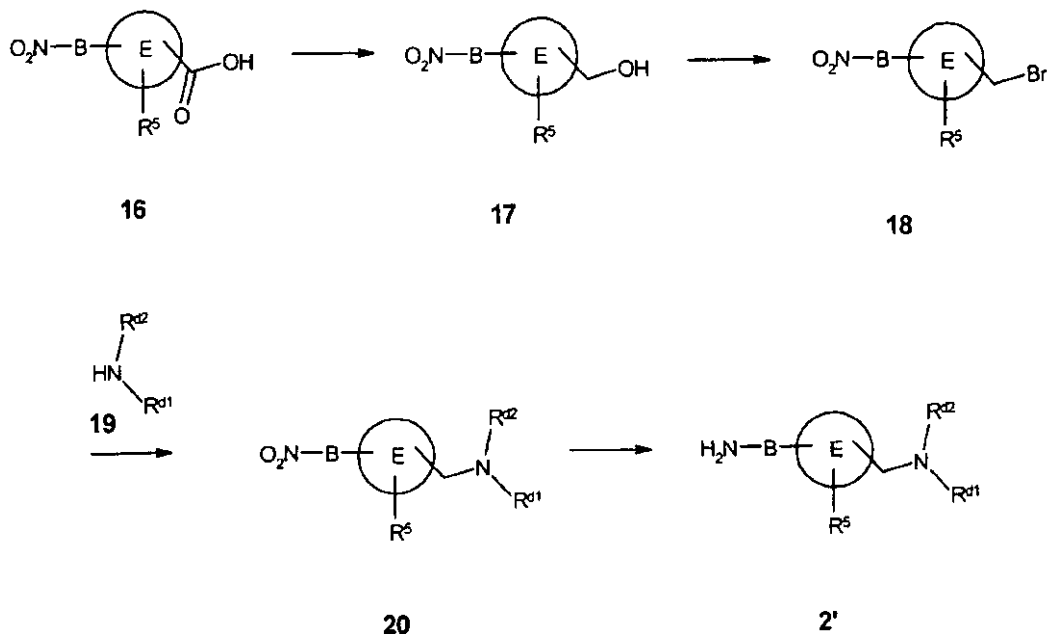
50

い)が、ウレア形成段階に使用される官能化されたアミンを調製するために適用され得る。次の実験セクションに与えられる特定の方法の他に、詳細な方法は、科学及び特許文献に見出され得る(例えば、WO2005051366号、WO2005110410号、WO2005113494号、WO2006044823号、及びWO2006124462号; WO2007064872号及びWO2005110994号を参照のこと)。

【0232】

【化7】

スキーム2d



10

20

【0233】

スキーム2d: スキーム2、2b及び2cに従ってのウレア形成のための一般式2'の特に適切なアミンの調製のための反応順序、ここで一般式16の(ヘテロ)アリールカルボン酸が一般式17のベンジルアルコールに、次に一般式18のベンジル臭化物に転換され、次に一般式19のアミンと反応され、そして最終的に一般式2'のアミンに転換される(ここで、E、R⁵、R^{d1}及びR^{d2}は、本発明の記載及び請求項に定義される通りである)。

30

【0234】

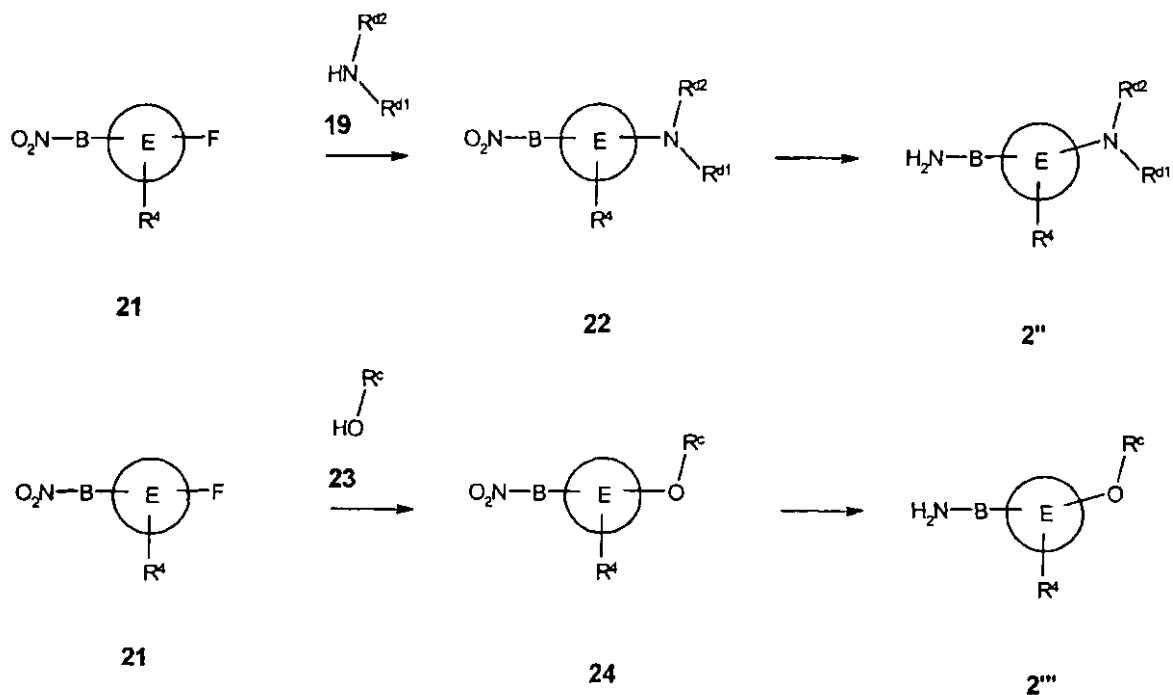
上記ウレア形成方法のための特に適切な(ヘテロ)アリールアミノ調製のための反応順序がスキーム2bに示される。一般式16の(ヘテロ)アリールカルボン酸が、ボラン-THF複合体又はNaBH₄/I₂との反応により、当業者に知られてるような上記条件下で一般式17のベンジルアルコールに還元され得る。一般式(ベンジル臭化物を導く、一般式17のベンジルアルコールの臭素化は、例えばトリフェニルホスフィンの存在下でCBr₄を用いて行われ得る。一般式18のベンジル臭化物と一般式19のアミンとの反応は、一般式20のベンジリアミンを生成し、続いて、Pd触媒された水素化により、又はSnCl₂との反応により、当業者に知られてるような標準条件下で、一般式2'のアミンに還元され得る。

40

【0235】

【化 8】

スキーム2e



10

20

【0236】

スキーム2e：スキーム2、2b及び2cに従ってのウレア形成のための一般式2'、'、'の特に適切なアミンの調製のための追加の反応順序、ここで一般式21の（ヘテロ）アリーール弗化物が、それぞれ一般式19のアミンと、又は一般式23のアルコールと反応せしめられ、続くニトロ還元の後、それぞれ一般式2'、'又は一般式2'、'、'のアミンが得られる（ここで、E、R⁴、R^c、R^{d1}及びR^{d2}は、本発明の記載及び請求項に定義される通りである）。

30

【0237】

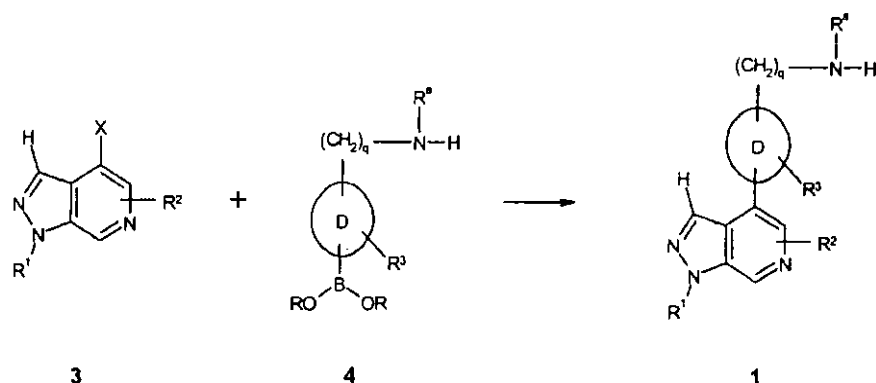
上記ウレア形成方法のための特に適切な（ヘテロ）アリーールアミンの調製のためのさらなる反応順序が、スキーム2eに示される。一般式21の（ヘテロ）アリーール弗化物が、任意にはマイクロ波照射による加熱下で、適切な溶媒、例えばDNF中、適切な塩基、例えばNaHCO₃の存在下で、求核芳香族置換反応において一般式19のアミンと反応され、一般式22のアニンが形成される。他方では、任意には加熱下で適切な塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で一般式23のアルコールとの反応により、一般式24のニトロエーテルが得られる。続くニトロ還元が、それぞれ一般式2'、'又は一般式2'、'、'のアミンを導く。

【0238】

40

【化 9】

スキーム 3



10

【0239】

スキーム 3：一般式 4 のホウ素酸又はそれらのそれぞれのエステルと一般式 3 の 4 - ハロピラゾロピリジンの遷移金属触媒されたカップリングによる一般式 1 のアミンの調製のための一般方法（ここで、D、R^a、R¹、R²、R³及びqは、本発明の記載及び請求項に定義される通りであり、そしてXはCl、Br又はIを表し、そしてRはH又はアルキルを表し、又は2つのOR基はピナコレートを形成する）。

20

【0240】

一般式 1 のアミンは例えば、一般式 4 のホウ素酸又はそれらのそれぞれのエステルによる一般式 3 の適切な 4 - ハロピラゾロピリジンの遷移金属触媒されたカップリングにより入手できる。より特定には、式 1 のアミンは、（ヘテロ）アリールホウ素酸 4 との、又はそれらのそれぞれのボロネートエステル（例えば、ピナコレートエステル）とのPd - 触媒されたSuzuk - タイプのカップリング反応により、ハロゲン化されたピラゾロピリジンから出発して調製され得る。（ヘテロ）アリールホウ素酸又は（ヘテロ）アリールボロネートエステルによるヘテロアリールハロゲン化物の遷移金属触媒されたカップリングは、当業界に良く知られている。

30

【0241】

種々の触媒/リガンド/塩基/溶媒の組合せは、化学文献に公開されており（例えば、Tetrahedron 2005, 61, 5131及びそこに引用される引例；Eur. J. Org. Chem. 2006, 1917及びそこに引用される引例；Eur. J. Org. Chem. 2006, 2063及びそこに引用される引例を参照のこと）、これは、両カップリングパートナー上への広い組の追加の官能基を可能にするために、必要とされる反応条件の微調節を可能にする。他方では、一般式 4 のホウ素酸は、例えば、適切に置換されたトリフルオロボロネート塩又は適切に置換されたスタンナンにより置換され得る。

【0242】

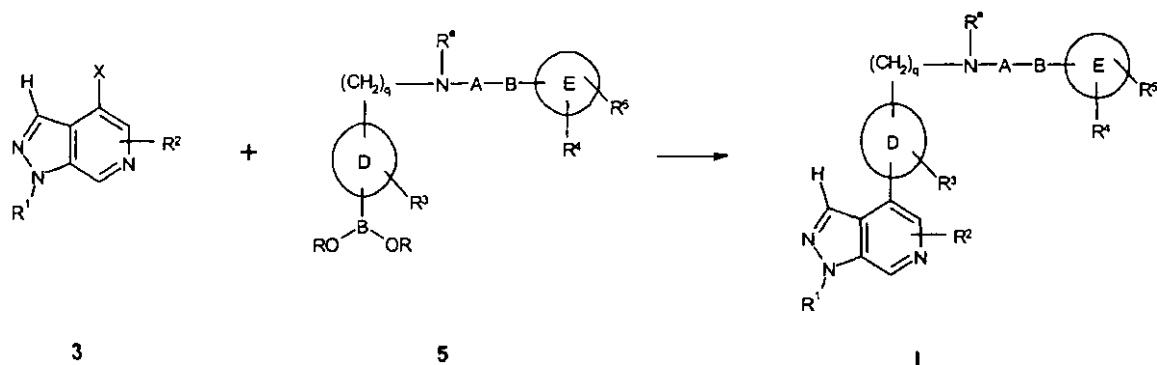
40

Pd触媒及び任意にはメディエーターを用いてのアリール又はヘテロアリールハロゲン化物へのアリール - 又はヘテロアリールスタンナンのStilleタイプカップリングのための条件は、当業者に良く知られている。ある場合、アミン保護基の導入は、スキーム 3 に例示されるカップリング反応を促進することができる。適切な保護基及びそれらの導入及び切断は、当業者に良く知られている（例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照のこと）。他方では、カップリングパートナー 4 におけるアミノ基は、カップリング反応に続くその対応するアミノ基に還元されるニトロ基により置換され得る。

【0243】

【化 10】

スキーム 4



10

【0244】

スキーム 4：一般式 5 のホウ素酸又はそれらのそれぞれのエステルによる一般式 3 の 4 - ハロピラゾロピリジンの遷移金属触媒されたカップリングによる一般式 (1) の化合物の調製のための一般的方法（ここで、A, B, D, E, R°, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 及び q は、本発明の記載及び請求項に定義される通りであり、そして X は Cl, Br 又は I を表し、そして R は H 又はアルキルを表し、又は 2 つの OR 基はピナコレートを形成する）。

20

【0245】

前に例示される方法のより集中的な代替手段がスキーム 4 に示され、ここで一般式 1 の本発明の化合物が、一般式 3 の適切なハロ前駆体及び一般式 5 の適切に置換されたホウ素酸又はボロネートエステルの遷移金属触媒されたカップリングにより調製される。より特定には、本発明の化合物は、（ヘテロ）アリールホウ素酸 5、又はさらにより特定には、それらのそれぞれのボロネートエステル（例えばピナコレートエステル）との Pd 触媒された Suzuki タイプカップリング反応により、ハロゲン化されたピラゾロピリジン 3 から出発して調製され得る。一般式 5 の官能化されたホウ素酸及びそれらのそれぞれのピナコレートエステルは例えばウレア形成又はスルホンアミド形成、又は結果的に置換されたアニリン（例えば、一般式 4 の）のアミドカップリングにより調製され得る。

30

【0246】

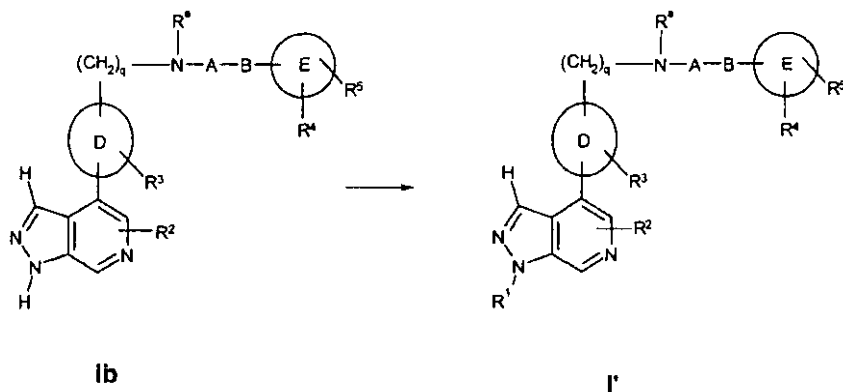
さらに、ホウ素酸又はボロネートエステルが、ハロゲン原子を置換することにより、中でもアリール又はヘテロアリール化合物中に導入され得る。この置換は、金属化、続く求電子性ボリル化（borylation）により（Org. Biomol. Chem. 2004, 2, 852）、又は直接的 Pd - 又は Cu - 触媒されたボリル化により（Synlett 2003, 1204 及びそこに引用される引例；Org. Lett. 2006, 8, 261）、達成され得る。ホウ素酸のそれぞれのエステル（例えば、それらのピナコレートエステル）への相互転換は、標準条件下で（例えば、室温で、エタノール中、ピナコールによる処理により）達成され得る。

40

【0247】

【化 1 1】

スキーム 5



10

【 0 2 4 8】

スキーム 5：一般式 Ib の化合物のアルキル化又はアシル化による一般式 (I') (R^1 H) の化合物の調節のための一般的な方法 (ここで、A, B, D, E, R^a , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及び q は、本発明の記載及び請求項に定義される通りである)。

20

【 0 2 4 9】

一般式 I' (R^1 H) の化合物 (スキーム 5) は、例えば前述の転換により、一般式 1 又は 3 (R^1 H) の前駆体から入手できる。他方では、スキーム 5 に示されるように、一般式 I' (R^1 H) の化合物は、例えばアルキル化又はアシル化反応及び続く転換により、一般式 Ib のそれぞれの 1H-ピラゾロピリジンから入手できる。この方法は、適切に置換されたヒドラジンが容易に入手できない場合、特に重要なものである (下記参照のこと)。

【 0 2 5 0】

R^1 基の導入は、当業者に知られているように、窒素原子に置換基を導入するために種々の条件を用いて達成され得る。それらの条件は、求電子体としてアルキル -、アリル -、ベンジルハロゲン化合物又は - ハロカルボニル化合物を用いての塩基性条件下でのアルキル化 (例えば、WO2005056532号; Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 2292; J. Med. Chem. 2005, 48, 6843)、求電子体としてのアルデヒド及び適切な還元剤 (例えば、 $\text{BH}_3 \cdot \text{pyr}$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、 NaBH_4) を用いての還元条件下でのアルキル化、求電子体としての第一又は第二アルコールを用いての Mitsunobu タイプアルキル化 (例えば、Tetrahedron 2006, 62, 1295; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1687)、又は N-アシル化 (例えば、J. Med. Chem. 2005, 48, 6843 を参照のこと)、任意には続くアミド還元を包含するが、但しそれらだけには制限されない。

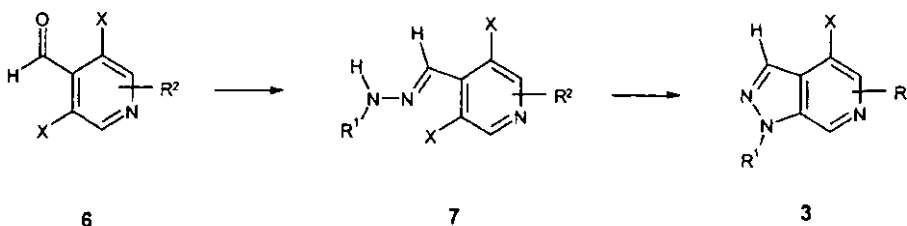
30

【 0 2 5 1】

【化 1 2】

40

スキーム 6



50

【0252】

スキーム6：一般式6のカルバルデヒドの一般式7のそれらのそれぞれのヒドラゾンへの転換による一般式3の4-ハロピラゾロピリジンの調製のための一般的方法（ここで、 R^1 及び R^2 qは、本発明の記載及び請求項に定義される通りであり、そしてXはCl, Br又はIを表す）。

【0253】

一般式3のハロゲン化物は、式7のヒドラゾンへの転換及び続く環化により、一般式6のカルバルデヒドから、スキーム6に示されるようにして入手できる。ヒドラゾン形成及び環化は、1つの予備転換において、又は他方では、2種の別々の段階において達成され得ることは理解されるべきである。より特定には、式6のカルバルデヒドは、適切な温度、好ましくは100~120 で、適切な溶媒、例えば1-PrOHにおいてヒドラジン（例えば、ヒドラジン水和物）又は置換されたヒドラジンと反応され、式7のヒドラゾン又は式3のハロピラゾロピリジンが生成される。式7の単離されたヒドラゾンは、例えば塩基性条件を適用することにより、好ましくは適切な溶媒、好ましくはDMF中、水素化ナトリウムとの反応により、式3のハロピラゾロピリジンに環化され得る。

10

【0254】

式6のピリジンの式7及び/又は3の中間体への転換のために必要とされる種々の置換されたヒドラジン構築ブロックは、それらの遊離塩基の形で、又は種々のタイプの塩（例えば、塩酸塩、オキサレート）として市販されており、それらは、環化の前又は現場アルカリ処理により、それぞれの遊離塩基に転換され得る。さらに、置換されたアルキル-アリル-及びベンジルヒドラジン（又はそれらのそれぞれの塩酸塩）は、室温~溶媒の沸点の範囲の温度で、アミンプロモーター、例えば Et_3N の存在下で、不活性溶媒、好ましくはメタノール中、保護されたヒドラジン、例えばBocNHNH₂との求核性置換反応により、続いて、Boc保護解除の場合、ジエチルエーテル及びメタノールの混合物中、HClによる処理による、当業者に知られている条件を用いての保護解除により入手できる（代表的な方法に関しては、J. Med. Chem. 2006, 49, 2170を参照のこと）。

20

【0255】

スキーム6に例示される転換へのヒドラジン水和物の使用に代わるものとして、保護された類似体、例えばBoc-ヒドラジン（また、tert-ブチルカルバゼートとして知られている）、ベンジルヒドラジ又はパラ-メトキシベンジルヒドラジンが代わりに使用され得る。それぞれの保護基の除去は、当業者に知られているような標準の転換により、例えば水素化、酸処理又は塩基処理により行われる。一般式6のカルバルデヒドは、市販されているか、又はホルミル化反応により、より好ましくは金属化、続くそれぞれの金属化された種のホルミル化により、それぞれのジハロピリジンから合成され得る（例えば、Tetrahedron Lett. 1996, 37, 2565, US6232320号 又はWO2005110410号を参照のこと）。

30

【0256】

上記に言及されたように、スキーム4及び6に例示されるような転換の順序は、限定的ではない。例えば、式6の3, 5-ジハロピリジンカルバルデヒドはまた、例えば式4又は5の適切に置換されたホウ素酸又はホウ素酸エステルによりクロスカップリングされ、続いて、例えばヒドラジン水和物又は置換されたヒドラジとの反応によりピラゾロピリジンが形成され、式1又はIの化合物が生成され得る。

40

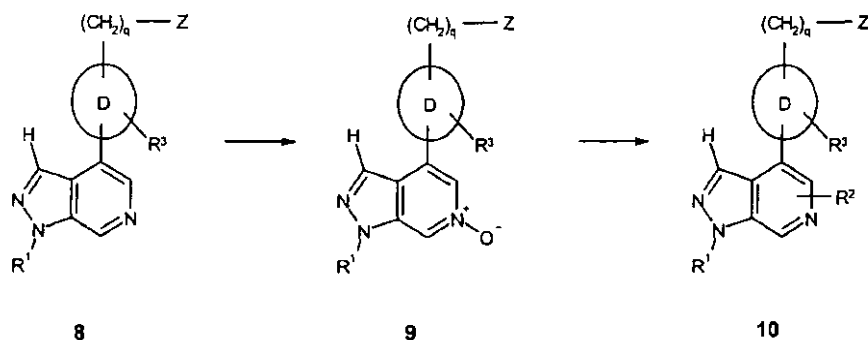
【0257】

一般式Iの本発明の化合物のそれぞれの R^2 置換基は、前述又は下記の合成中間体又は出発材料のいずれかに存在することができる。他方では、 R^2 置換基は、前述又は下記方法のいずれかの前又は後に導入され得る。 R^2 置換基の導入のための1つの特定の方法は、次のスキーム及び段落（スキーム7）に例示される。この方法は例示される出発材料に制限されないが、しかし他の市販のピリジン出発材料又は本出願に例示される方法の合成中間体に適用され得ることは理解されるべきである。

【0258】

【化 1 3】

スキーム 7



10

【 0 2 5 9】

スキーム 7：一般式 9 の N - 酸化物の形成及び転位、任意には一般式 10 の化合物を供給するための続く転換による、 R^2 置換基の導入のための一般的典型的方法（ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、D 及び q は、本発明の記載及び請求項に定義される通りであり、そして Z は任意に官能化されたアミン又はアミン前駆体を表す）。

20

【 0 2 6 0】

ピリジン窒素に隣接する位置、例えば一般式 8 のピラゾロピリジンの C5 - 又は C7 - 位置、又は他方では、スキーム 1 ~ 6 に例示されるピリジン - 含有合成中間体の官能化は、例えば式 9 のその対応する N - 酸化物の形成を通して実施される。ピリジンのピリジン N - 酸化物への転換は、種々の手段により、好ましくは酸化剤、例えばメタ - クロロ過安息香酸との反応により達成され得る。一般式 9 のピリジン N - 酸化物は、ヘキサメチルジシラザンの存在下で、オキシ塩化リン又はメチルクロロホルミエートとの反応により 5 - クロロ及び/又は 7 - クロロピラゾロピリジン ($R^2 = Cl$ の一般式 10) に転位され得る (WO2005/058891 号を参照のこと)。オキシ塩化リンとピリジン N - 酸化物との反応は、位置異性生成物の混合物を導くことができ、これは、標準の精製方法により分離され得る。

30

【 0 2 6 1】

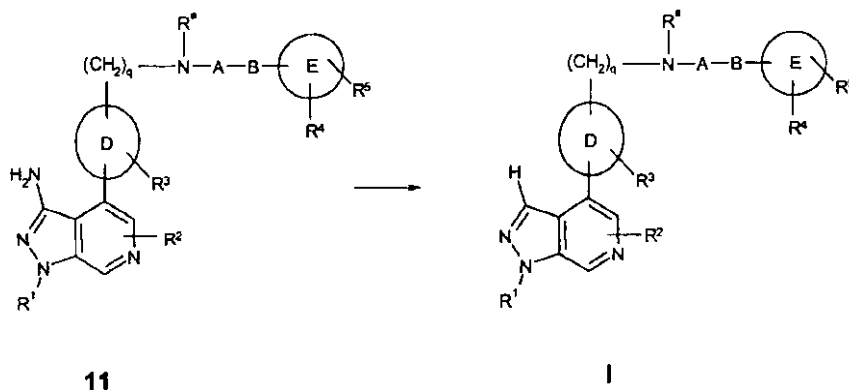
5 - クロロ - 及び/又は 7 - クロロピラゾロピリジンは、種々の続く転換、例えばアミン又はアルコールによる求核性置換、遷移金属触媒されたクロスカップリング反応、又は金属化、続く求電子体との反応を可能にする。他方では、一般式 9 のピリジン N - 酸化物は、無水酢酸と反応せしめられ、いわゆる Boekeheide 転位に起因する、それぞれの 5 - 及び/又は 7 - アセトオキシピラゾロピリジンが生成され得る。置換基のピリジン N - 酸化物への導入を可能にする他の方法（例えば、Keith, J. M. J. Org. Chem. 2006, 71, 9540 を参照のこと）、中でも遷移金属触媒されたクロスカップリング反応（例えば、Campeau, L - C. et al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18020 を参照のこと）は、当業者に知られている。

40

【 0 2 6 2】

【化 1 4】

スキーム 8



10

【0263】

スキーム 8：一般式11の中間体の脱アミノ化による一般式（I）の化合物の調製のための一般方法（ここで、A, B, D, E, R°, R¹, R², R³, R⁴, R⁵及びqは、本発明の記載及び請求項に定義される通りである）。

20

【0264】

前述のスキーム及び段落に記載される方法の他に、一般式Iの本発明の化合物は、一般式11のその対応する3 - アミノピラゾロピリジンから調製され得る。式11の3 - アミノピラゾロピリジンの脱アミノ化は、例えば亜硝酸ナトリウムとの反応、酸、例えば硫酸の存在下での続く加熱により実施される。スキーム 8 に示される方法に類似して、例えば式Ia、Ib、1, 3, 8 及び10の化合物は、上記のような脱アミノ化により、その対応する3 - アミノピラゾロピリジンから入手できる。それぞれの3 - アミノピラゾロピリジンは、文献に記載のようにして調製され得る、それぞれ3, 5 - ジハロ - 5 - シアノピリジンにより出発材料6（スキーム 6）を置換することにより、前記方法に類似して調製され得る。

30

【0265】

一般方法：

続く段階においては、本発明の重要中間体及び化合物の合成のための一般方法が記載される。

一般方法 1（GP1）：ヒドラゾン形成：

それぞれのヘテロアリールカルバルデヒドを、1 - PrOH（mモルのカルバルデヒド当たり約4 ~ 5 ml）に溶解し、それぞれのヒドラジン（1.5 ~ 3.0当量）により処理し、そして続いて、電子オープン（Biotage Initiator（商標））において100 ~ 120 °Cに加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を水と酢酸エチルとの間に分け、水性層を酢酸エチルにより再抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、所望する生成物を生成し、これを典型的には、さらなる精製段階を伴わないで、続く環化に使用した。

40

一般方法 2（GP2）：ヒドラゾン環化：

【0266】

それぞれのヒドラゾン（GP1に記載のようにして調製された）を無水THF（mモルのヒドラゾン当たり約9 ml）に溶解し、50 ~ 60 %のNaH（1.2 ~ 2.2当量）により処理し、そして続いて、90 %分間、還流した。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。沈殿物を濾過し、そして続いて、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、所望する生成物を生成した。母液のフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、分析的に純粋な生成物の第2バッチを得た。他方では、ほとんどの場合、粗反応混合物の濃縮乾燥により、続く転換のために十分な純度の環化された生成物を得た。

50

【0267】

一般方法3 (GP3) : Suzukiカップリング (条件A) :

ヘテロアリールハロゲン化物 (1当量)、それぞれのアリールピナコレートボロネート又はアリールホウ素酸 (1.2~1.8当量) 及びPd(PPh₃)₄ (6モル%) を、Biotageマイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。トルエン (mモルのハロゲン化物当たり6ml)、エタノール (mモルのハロゲン化物当たり6ml) 及び1MのNa₂CO₃水溶液 (2当量) を、注射器により添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において100~120 °Cに15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣を任意には、フラッシュカラムクロマトグラフィー及び/又は粉碎及び/又は分離用HPLCにより精製した。

10

【0268】

一般方法4 (GP4) : Suzukiカップリング (条件B) :

ヘテロアリールハロゲン化物 (1当量)、それぞれのアリールピナコレートボロネート又はアリールホウ素酸 (1.2~1.5当量) 及びFibreCat 1032 (Johnson-Matthey; 0.38mモル/g充填; 6モル%) を、Biotageマイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。EtOH (mモルのハロゲン化物当たり約9ml) 及び1MのK₂CO₃水溶液 (1.5当量) を、注射器により添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) 電子オープンにおいて100~130 °Cに20分間、加熱した。濾過及び真空下での濃縮の後、残渣を酢酸エチルに取り、そして水を添加し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣を任意には、フラッシュカラムクロマトグラフィー及び/又は粉碎及び/又は分離用HPLCにより精製した。

20

【0269】

一般方法5 (GP5) : ウレア形成 (条件A) :

それぞれの (ヘテロ) アリールアミン (1当量) を、DCM (mモルのアミン当たり5~10 ml) に溶解し、そしてそれぞれの (市販) イソシアネート (1~1.2当量) により処理した。反応混合物を、TLCが出発アニリンの完全な消費を示すまで (通常、一晚)、室温で撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、そして水を添加し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣を任意には、フラッシュカラムクロマトグラフィー及び/又は粉碎及び/又は分離用HPLCにより精製した。

30

【0270】

一般方法6 (GP6) : ウレア形成 (条件B) :

1.2当量の (ヘテロ) アリールアミン (通常、カップリングされる2種のアミンのうち低く官能化された1つ) を、アセトニトリル (mモルのアミン当たり約8ml) に溶解し、トリホスゲン (0.4当量) により処理し、そして室温で1時間、撹拌し、これに基づいて、約2の (ヘテロ) アリールアミン (通常、カップリングされる2種のアミンのうち高く官能化された1つ) を添加し、そして撹拌を、TLCが完全な転換を示すまで、室温で続けた。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、そして水を添加し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣を任意には、フラッシュカラムクロマトグラフィー及び/又は粉碎及び/又は分離用HPLCにより精製した。

40

【0271】

一般方法7 (GP7) : 1H-ピラゾロピリジンのN1-アルキル化 :

それぞれの1H-ピラゾロピリジンを、アルゴン雰囲気下で無水DMFに溶解し、そして水素化ナトリウムにより処理し、そして続いて、50 °Cで1時間、撹拌した。DMF中、それぞれのアルキルハロゲン化物の溶液を滴下し、そして撹拌を50 °Cで1時間、続けた。[それぞれのハロゲン化物が塩 (例えば、塩化水素塩又は臭化水素塩) として単に入手できる場

50

合、この塩をDMFに溶解し、そして過剰のEt₃Nにより処理し、そして得られるスラリーを、Milliporeフィルターを通しての濾過に基づいて、保護解除された1H-ピラゾロピリジンに添加した。]反応混合物を、EtOAcにより希釈し、水により急冷し、水性層をEtOAcにより抽出し、そして組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー処理、任意には続く再結晶化又は分離用HPLC精製により、所望するアルキル化されたピラゾロピリジンを得た。

【0272】

一般方法8 (GP8) : フェニルカルバメートによるウレア形成 :

それぞれの(ヘテロ)アリールアミン(1当量)を、THF(mモルのアミン当たり約10ml)に溶解し、そしてピリジン(40当量)及びそれぞれの(ヘテロ)アリールカルバミン酸フェニルエステル(1当量; WO2007064872号又はWO2005110994号に記載される方法に類似して、フェニルクロロホルメートによる処理により、それぞれの(ヘテロ)アリールアミン前駆体から調製された)により処理した。反応混合物を、Biotage Initiator電子オープンにおいて100 に15分間、加熱し、これに基づいては、LCMS分析は通常、完全なターンオーバーを示した(他方では、100 への加熱を、LCMS分析がターンオーバーの完結を示すまで、続けた)。反応混合物を真空下で濃縮し、そして残渣を、粉碎、又はフラッシュクロマトグラフィー又は分離HPLC精製により単離した。

10

【0273】

一般方法9 (GP9) : イソプロペニルカルバメートの形成 :

J. Org. Chem. 2005, 70, 6960に類似して ;

20

それぞれの(ヘテロ)アリールアミン(1当量)を、THF(mモルのアミン当たり約2.5ml)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン(1.2当量)により処理した。得られる溶液を4 に冷却し、そしてクロロ-イソプロペニルホルメート(1.2当量)により処理した。攪拌を、THC又はLCMS分析がターンオーバーの完結を示すまで、室温で続けた。反応混合物を水により急冷し、そして通常、酢酸エチルにより抽出した。組み表され有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣の粉末により、標的カルバメートを得た。

【0274】

一般方法10 (GP10) : イソプロペニルカルバメートによるウレア形成 :

J. Org. Chem. 2005, 70, 6960に類似して ;

30

それぞれの(ヘテロ)アリールアミン(1当量)を、THF(mモルのアミン当たり約4ml)に溶解し、そしてN-メチルピロリジン(0.2当量)及びそれぞれの(ヘテロ)アリールカルバミン酸イソプロペニルエステル(1~1.5当量)により処理した。その混合物を55で一晩、攪拌した。抽出作業、続く粉碎及び/又はフラッシュカラムクロマトグラフィー処理及び/又は分離用HPLC精製により、標的ウレアを得た。

【0275】

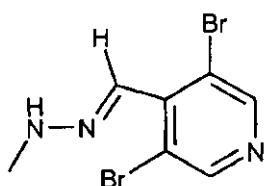
重要中間体の合成 :

中間体1.1 :

N - [1 - (3 , 5 - ジブromo - ピリジン - 4 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - N ' - メチル - ヒドラジンの調製 :

【化15】

40



50

【 0 2 7 6 】

GP1に類似して、2.15gの3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (8.12mmol、1 当量；市販されているか、又はUS6232320号、又はWO2005110410号に記載のようにして調製された) を、36mlの1 - PrOHに溶解し、0.65mlのN - メチルヒドラジン (12.17mmol、1.5当量) により処理し、そして100℃に30分間、加熱した (バッチモードでのBiotage Initiator (商標) 電子オープンを用いる)。反応混合物を濃縮し、残渣を水と酢酸エチルとの間に分け、水性層を酢酸エチルにより再抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で、2.29gの所望する生成物 (7.82mmol、96%の収率) を得、これを、さらなる精製段階を伴わないで、続く環化に使用した。

【 0 2 7 7 】

10

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.57 - 8.63 (m, 3 H); 7.22 (s, 1 H); 2.86 (d, 3 H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO; 150 MHz): 151.27 (CH); 141.44 (C_q); 124.39 (CH); 119.34 (C_q); 32.83 (CH_3).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294$ (Br_2 同位体パターン)。

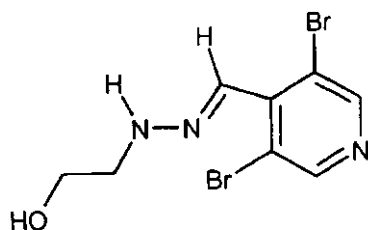
【 0 2 7 8 】

中間体1.2:

2 - {N' - [1 - (3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - ヒドラジノ} - エタノールの調製:

【 化 1 6 】

20



【 0 2 7 9 】

30

GP1に類似して、468mgの3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (1.77mmol、1 当量；市販されているか、又はUS6232320号、又はWO2005110410号に記載のようにして調製された) を、8mlの1 - PrOHに溶解し、0.36mlの2 - ヒドラジノエタノール (5.3mmol、3 当量) により処理し、そして120℃に30分間、加熱した (バッチモードでのBiotage Initiator (商標) 電子オープンを用いる)。反応混合物を濃縮し、残渣を水と酢酸エチルとの間に分け、水性層を酢酸エチルにより再抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で、530mgの所望する生成物 (1.64mmol、93%の収率) を得、これを、さらなる精製段階を伴わないで、続く環化に使用した。

【 0 2 8 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.59 (s, 2 H); 8.55 (t, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 4.70 (t, 1 H); 3.58 (q, 2 H); 3.25 (q, 2 H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324$ (Br_2 同位体パターン)。

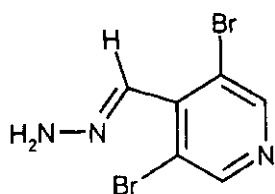
【 0 2 8 1 】

40

中間体1.3:

[1 - (3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - ヒドラジンの調製:

【化 1 7】



10

【 0 2 8 2】

GP1に類似して、54mgの3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.2mmol、1当量；市販されているか、又はUS6232320号、又はWO2005110410号に記載のようにして調製された)を、1mlの1 - PrOHに溶解し、30 μ lの80%ヒドラジン水和物 (0.61mmol、3当量)により処理し、そして120℃に30分間、加熱した (バッチモードでのBiotage Initiator (商標) 電子オープンを用いる)。沈殿物を濾過し、そして冷1 - PrOHにより洗浄し、27mgのヒドラゾン (0.1mmol、50%の収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 8.61 (s, 2 H); 7.96 (s, 2 H); 7.72 (s, 1 H). MS (LC-MS): 90% 異常の純度; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279$ (Br_2 同位体パターン)。

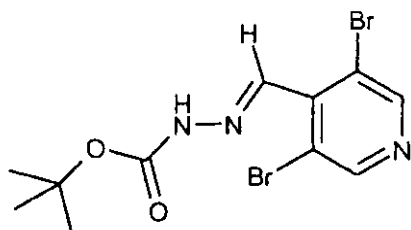
20

【 0 2 8 3】

中間体1.4:

$\text{N}' - [1 - (3, 5 - \text{ジブロモ} - \text{ピリジン} - 4 - \text{イル}) - \text{メタ} - (\text{E}) - \text{イリデン}] - \text{ヒドラジノカルボン酸 tert - ブチルエステル}$ の調製:

【化 1 8】



30

【 0 2 8 4】

GP1に類似して、1.37gの3, 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (5.17mmol、1当量；市販されているか、又はUS6232320号、又はWO2005110410号に記載のようにして調製された)を、24mlの1 - PrOHに溶解し、2.05gのtert - ブチルカルバザート (15.5mmol、3当量)により処理し、そして120℃に30分間、加熱した (バッチモードでのBiotage Initiator (商標) 電子オープンを用いる)。沈殿物を濾過し、そして冷1 - PrOHにより洗浄し、1.66gのBoc - ヒドラゾン (4.37mmol、85%の収率)を得た。

40

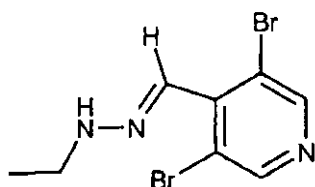
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 11.36 (br., 1 H); 8.74 (s, 2 H); 8.04 (s, 1 H); 1.44 (s, 9 H)。

【 0 2 8 5】

中間体1.5:

$\text{N} - [1 - (3, 5 - \text{ジブロモ} - \text{ピリジン} - 4 - \text{イル}) - \text{メタ} - (\text{E}) - \text{イリデン}] - \text{N}' - \text{エチル} - \text{ヒドラジノ}$ の調製:

【化 19】



10

【0286】

GP1に類似して、2.65gの3, 5 - ジブromo - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (10mmol、1 当量；市販されているか、又はUS6232320号、又はWO2005110410号に記載のようにして調製された) を、32mlの1 - PrOHに溶解し、2.25gのN - エチルヒドラジン (オキサレート塩；15mmol、1.5当量) により処理し、そして100℃に30分間、加熱した (バッチモードでのBiotage Initiator (商標) 電子オーブンをを用いる)。反応混合物を濃縮し、残渣を濃NaHCO₃水溶液と酢酸エチルとの間に分け、水性層を酢酸エチルにより再抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で、3.08gの所望する生成物 (10mmol、定量的収率) を得、これを、さらなる精製段階を伴わないで、続く環化に使用した。

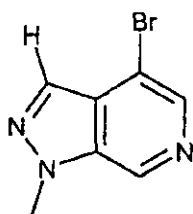
¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 8.60 (s, 2 H); 8.53 (t, 1 H); 7.40 (s, 1 H); 3.18 (dq, 2 H); 1.16 (t, 3 H)。 20

【0287】

中間体2.1:

4 - ブromo - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジンの調製:

【化 20】



30

【0288】

GP2に類似して、5.34gのN - [1 - (3, 5 - ジブromo - ピリジン - 4 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - N' - メチル - ヒドラジン (中間体1.1、18.23mmol、1 当量) を、163mlの無水THFに溶解し、994mgの50 ~ 60%NaH (22.78mmol、1.2当量) により室温で処理し、そして続いて、90分間、還流した。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。沈殿物を濾過し、そして続いて、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、1.71gの所望する生成物を得た。母液のフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、第2バッチの分析的に純粋な生成物を得た。

40

【0289】

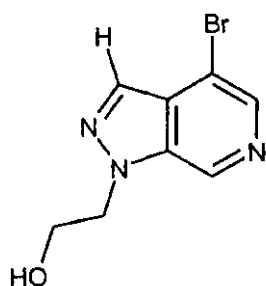
¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 9.16 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 4.17 (s, 3 H)。 MS (ESI): [M+H]⁺ = 212 (Br同位体パターン)。

【0290】

中間体2.2:

2 - (4 - ブromo - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 1 - イル) - エタノールの調製:

【化 2 1】



10

【 0 2 9 1】

GP2に類似して、520mgの2 - { N' - [1 - (3 , 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - ヒドラジノ } - エタノール (中間体1.2、1.61mモル、1 当量) を、14mlの無水THFに溶解し、155mgの50 ~ 60 % NaH (3.54mモル、2.2当量) により室温で処理し、そして続いて、90分間、還流した。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、424mgの粗生成物を得、任意にはさらに、粉碎又はフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

LC-MS: $[M+H]^+ = 243$ (Br同位体パターン)。

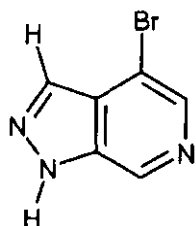
20

【 0 2 9 2】

中間体2.3:

4 - ブロモ - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジンの調製:

【化 2 2】



30

GP2に類似して、578mgの[1 - (3 , 5 - ジブロモ - ピリジン - 4 - イル) - メタ - (E) - イリデン] - ヒドラジン (中間体1.3、2.07mモル、1 当量) を、18mlの無水THFに溶解し、200mgの50 ~ 60 % NaH (4.56mモル、2.2当量) により室温で処理し、そして続いて、90分間、還流した。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。

MS (LC-MS): $[M+H]^+ = 198$ (Br同位体パターン)。

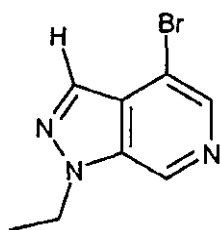
40

【 0 2 9 3】

中間体2.4:

4 - ブロモ - 1 - エチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジンの調製:

【化 2 3】



10

GP2に類似して、2.1gの中間体1.5（6.83mモル、1当量）を、60mlの無水THFに溶解し、372mgの50～60%NaH（8.53mモル、1.25当量）により室温で処理し、そして続いて、90分間、還流した。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。沈殿物を濾過し、そして続いて、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、1.6gの所望する生成物を得た（定量的収率）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$; 400 MHz): 9.20 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 4.56 (q, 2 H); 1.42 (t, 3 H)。

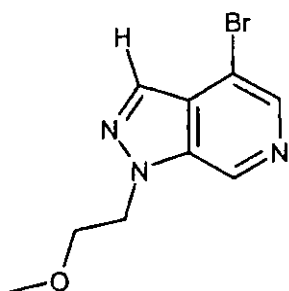
【0 2 9 4】

中間体2.5:

20

4 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジンの調製:

【化 2 4】



30

【0 2 9 5】

GP2に類似して、675mgの2 - (4 - ブロモ - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 1 - イル) - エタノール（中間体2.2、2.79mモル、1当量）を、33mlの無水THFに溶解し、183mgのNaH（50～60%の懸濁液；4.18mモル、1.5当量）により室温で処理し、そして30分間、撹拌し、これに、0.194mlのヨウ化メチル（3.07mモル、1.1当量）を添加し、そして撹拌を24時間、続けた。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、500mgのその対応するメチルエーテル標的化合物（1.96mモル、70%の収率）を得た。

40

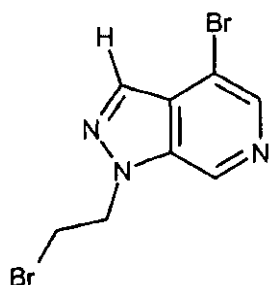
【0 2 9 6】

中間体2.6:

4 - ブロモ - 1 - (2 - ブロモ - エチル) - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジンの調製:

:

【化 2 5】



10

【 0 2 9 7】

3mlのDMF中、709mgの2-(4-ブromo-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)-エタノール(中間体2.2; 2.93mmol、1当量)の溶液を、1.93gの Ph_3P (7.32mmol、2.5当量)及び1.94gの CBr_4 (5.86mmol、2当量)により室温で処理し、そして室温で90分間、撹拌した。反応混合物を水により急冷し、DCMにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、290mgのブromo化合物(0.95mmol、33%の収率)を得た。

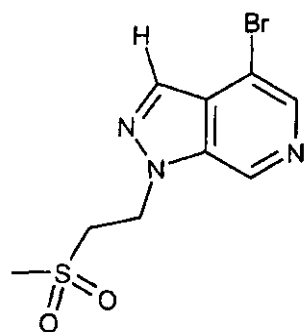
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.25 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.27 (d, 1 H); 4.98 (t, 2 H); 3.96 (t, 2 H)。 20

【 0 2 9 8】

中間体2.7:

4-ブromo-1-(2-メタンシルホニル-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンの調製方法:

【化 2 6】



30

【 0 2 9 9】

100mgの4-ブromo-1-(2-ブromo-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(中間体2.6; 0.33mmol、1当量)を、5mlのエタノールに溶解し、そして150mgのナトリウムメチルスルフィネート(1.5mmol、4.5当量)により処理し、そしてBiotage Initiator電子オープンにおいて120℃、4時間、加熱した。反応混合物を水により急冷し、DCMにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、粗中間体2.7を得、これをさらなる精製を伴わないで、続く転換に使用した。

40

MS (LC-MS): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304/306$ (Br同位体パターン)。

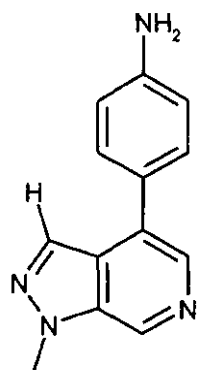
【 0 3 0 0】

中間体3.1:

4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミンの調製:

50

【化 2 7】



10

【 0 3 0 1】

GP3に類似して、1.06gの中間体2.1（5mモル、1当量）、1.31gの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） - フェニルアミン（6mモル、1.2当量）及び347mgのPd(PPh₃)₄（6モル%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。30mlのトルエン、30mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（9.65ml、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。

20

【 0 3 0 2】

組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、粉碎の後、701mgの所望する生成物（3.13mモル、63%の収率）を得、これを、さらに精製しないで、続く転換のために使用した。

30

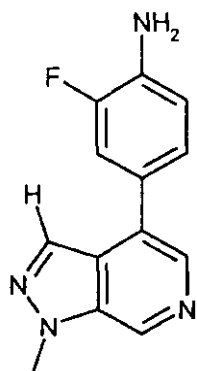
¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 8.97 (s, 1 H); 8.24 - 8.25 (m, 2 H); 7.46 (d, 2 H); 6.69 (d, 2 H); 5.40 (br. s, 2 H); 4.15 (s, 3 H)。

【 0 3 0 3】

中間体3.2:

2 - フルオロ - 4 - （ 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル） - フェニルアミンの調製:

【化 2 8】



40

【 0 3 0 4】

GP3に類似して、390mgの中間体2.1（1.84mモル、1当量）、523.24gの2 - フルオロ -

50

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) - フェニルアミン (2.21mモル、1.2当量) 及び 127.5mg の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.11mモル、6モル%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。7.5ml のトルエン、7.5ml のエタノール及び 1 M の Na_2CO_3 水溶液 (3.55ml、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において 120 ° に 15 分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、粉碎の後、294mg の所望する生成物 (1.21mモル、66% の収率) を得、これを、さらに精製しないで、続く転換のために使用した。

10

【 0 3 0 5 】

^1H -NMR (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.01 (s, 1 H); 8.28 - 8.30 (m, 2 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.35 (dd, 1 H); 6.89 (dd, 1 H); 5.45 (br. s, 2 H); 4.16 (s, 3 H). MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243$.

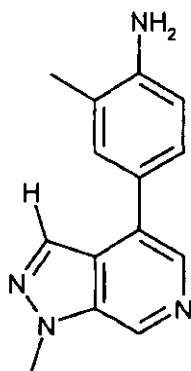
【 0 3 0 6 】

中間体 3.3 :

2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミンの調製 :

【 化 2 9 】

20



30

【 0 3 0 7 】

GP3 に類似して、228mg の中間体 2.1 (1.08mモル、1 当量)、455.7mg の 2 - メチル - 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) - フェニルアミン (1.29mモル、1.2当量) 及び 74.6mg の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.065mモル、6モル%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。8 ml のエタノール及び 1 M の Na_2CO_3 水溶液 (2.08ml、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において 120 ° に 15 分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、89 mg の所望する生成物 (0.37mモル、35% の収率) を得た。

40

【 0 3 0 8 】

^1H -NMR (d_6 -DMSO; 300 MHz): 8.96 (s, 1 H); 8.24 - 8.25 (m, 2 H); 7.32 - 7.37 (m, 2 H); 6.73 (d, 1 H); 5.14 (br. s, 2 H); 4.15 (s, 3 H); 2.12 (s, 3 H). MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239$.

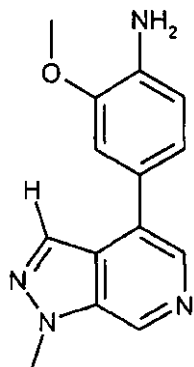
【 0 3 0 9 】

中間体 3.4 :

50

2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) -
フェニルアミンの調製 :

【化 3 0】



10

【 0 3 1 0 】

GP 4 に類似して、355mgの中間体2.1 (1.67mモル、 1 当量)、630mgの 2 - メトキシ - 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) - フェニルアミン (2.51mモル、1.5当量) 及び268mgのFibreCat 1032 (0.1mモル、6モル %) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。15mlのエタノール及び2.51 mlの 1MのK₂CO₃水溶液 (2.51ml、1.5当量) を注射器により添加した。得られる混合物を、予備攪拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において130 ℃に20分間加熱した。

20

【 0 3 1 1 】

濾過及び真空下での濃縮の後、残渣を酢酸エチルに取り、そして水を添加し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、231mgの所望する生成物 (0.90mモル、 5 4 % の収率) を、不純物材料の追加の画分と共に得た。

30

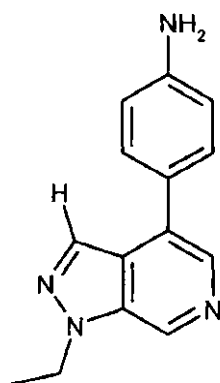
¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 8.99 (s, 1 H); 8.30 - 8.32 (m, 2 H); 7.12 - 7.16 (m, 2 H); 6.76 (d, 1 H); 5.03 (br. s, 2 H); 4.16 (s, 3 H); 3.85 (s, 3 H)。MS (ESI): [M+H]⁺ = 255。

【 0 3 1 2 】

中間体3.5 :

4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン
の調製 :

【化 3 1】



10

【 0 3 1 3 】

GP3に類似して、1.65gの中間体2.4 (7.3mmol、1当量)、2.88gの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)-フェニルアミン (13.1mmol、1.8当量) 及び506mgのPd(PPh₃)₄ (6mol%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。15mlのトルエン、15mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液 (14ml、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120℃に15分間 (固定された保持時間) 加熱した (反応は2つのバッチにおいて行われた)。組合された反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、1200mgの所望する生成物 (5.04mmol、69%の収率) を得た。

20

【 0 3 1 4 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 9.01 (s, 1 H); 8.25 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 7.46 (d, 2 H); 6.69 (d, 2 H); 5.39 (br. s, 2 H); 4.55 (q, 2 H); 1.42 (t, 3 H)。MS (ESI): [M+H]⁺ = 239。

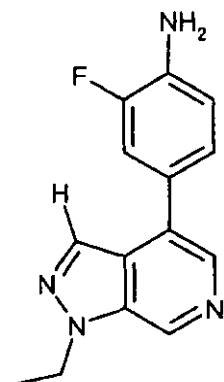
30

【 0 3 1 5 】

中間体3.6:

4-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニルアミンの調製:

【化 3 2】



40

50

【 0 3 1 6 】

GP3に類似して、825mgの中間体2.4 (3.65mモル、1当量)、1.0gの2 - フルオロ - 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) - フェニルアミン (4.2mモル、1.15当量) 及び253mgのPd(PPh₃)₄ (6モル%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。6.5mlのトルエン、6.5mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液 (7ml、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120 に15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、903mgの所望する生成物を得た。

10

【 0 3 1 7 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 9.05 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 8.28 (s, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.34 (dd, 1 H); 6.89 (dd, 1 H); 5.44 (s, 2 H); 4.56 (q, 2 H); 1.42 (t, 3 H)。 MS (ESI): [M+H]⁺ = 257。

【 0 3 1 8 】

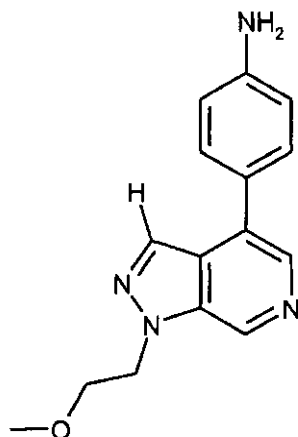
中間体3.7:

4 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - イル]

- フェニルアミンの調製:

【 化 3 3 】

20



30

【 0 3 1 9 】

GP3に類似して、300mgの4 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン (中間体2.5; 1.17mモル、1当量)、462mgの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) - フェニルアミン (2.11mモル、1.8当量) 及び81.22mgのPd(PPh₃)₄ (6モル%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。2.1mlのトルエン、2.1mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液 (2.25ml、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120 に15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、148mgの所望する生成物 (0.55mモル、47%の収率) を、140mgの第2のわずかに不純のバッチと共に得た。

40

【 0 3 2 0 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 8.98 (s, 1 H); 8.26 (s, 1 H); 8.22 (s, 1 H); 7.46

50

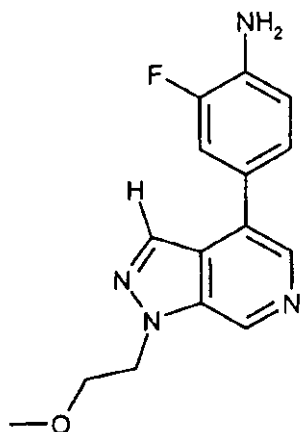
(d, 2 H); 6.70 (d, 2 H); 5.38 (br. s, 2 H); 4.69 (t, 2 H); 3.76 (t, 2 H); 3.17 (s, 3 H)。

【 0 3 2 1 】

中間体3.8:

2 - フルオロ - 4 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル] - フェニルアミンの調製:

【 化 3 4 】



10

20

【 0 3 2 2 】

GP3に類似して、200mgの4 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン (中間体2.5 ; 0.78mmol、1 当量)、333mgの2 - フルオロ - 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) - フェニルアミン (1.41mmol、1.8当量) 及び54mgのPd(PPh₃)₄ (6mol%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。1.4mlのトルエン、1.4mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液 (1.5ml、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備攪拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120 ℃に15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、所望する生成物 (80% の収率) を得た。

30

【 0 3 2 3 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 9.02 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.26 (s, 1 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.34 (dd, 1 H); 6.89 (dd, 1 H); 5.44 (s, 2 H); 4.69 (t, 2 H); 3.76 (t, 2 H); 3.17 (s, 3 H)。

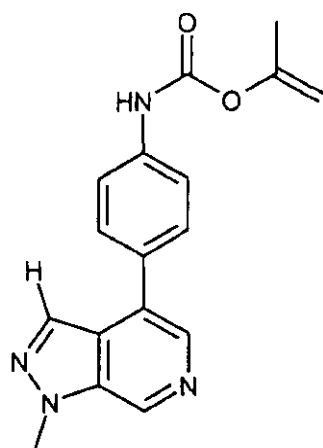
【 0 3 2 4 】

中間体4.1:

[4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸イソプロペニルエステルの調製:

40

【化 3 5】



10

【 0 3 2 5 】

J. Org. Chem. 2005, 70, 6960及びGP9に類似して；

950mgの4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニル
アミン (中間体3.1、4.24mモル、1 当量) を10mlのTHFに溶解し、そして0.56mlのN - メチ
ルモルホリン (5.08mモル、1.2当量) により処理した。得られる溶液を4 に冷却し、そ
して0.55mlのクロロ - イソプロペニルホルメート (5.08mモル、1.2当量) により処理した
。攪拌を室温で4時間、続けた。反応混合物を水により急冷し、そして酢酸エチルにより
抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣の粉碎により、17
4mgの標的カルバメート (2.2mモル、52%の収率) を得た。

20

【 0 3 2 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 10.11 (br. s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8
.31 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 4.73 - 4.75 (m, 2 H); 4.18 (s, 3 H);
1.93 (s, 3 H)。

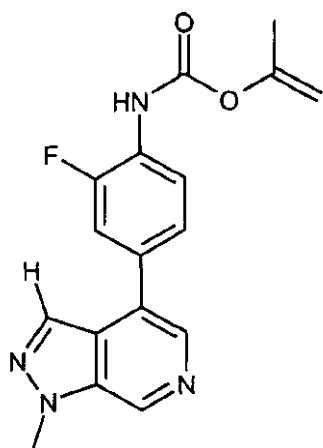
30

【 0 3 2 7 】

中間体4.2：

[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) -
フェニル] - カルバミン酸イソプロペニルエステルの調製：

【化 3 6】



10

【 0 3 2 8 】

J. Org. Chem. 2005, 70, 6960及びGP9に類似して；

20

485mgの 2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.2、2 mモル、1 当量) を 7 ml の THF に溶解し、そして 0.26ml の N - メチルモルホリン (2.4mモル、1.2当量) により処理した。得られる溶液を 4 に冷却し、そして 0.26ml のクロロ - イソプロペニルホルメート (2.4mモル、1.2当量) により処理した。攪拌を室温で 4 時間、続けた。反応混合物を水により急冷し、そして酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣の粉砕により、109mg の標的カルバメート (0.33mモル、17% の収率) を得た。

【 0 3 2 9 】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$; 300 MHz): 9.81 (br. s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 7.82 (t, 1 H); 7.60 - 7.70 (m, 2 H); 4.72 - 4.75 (m, 2 H); 4.20 (s, 3 H); 1.93 (s, 3 H)。

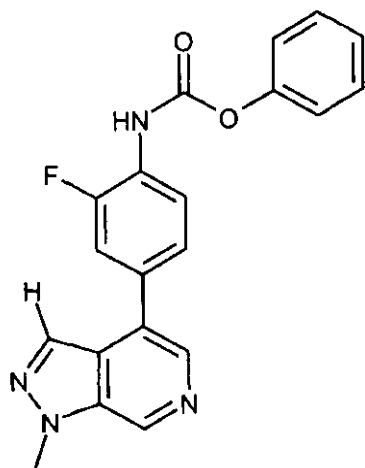
30

【 0 3 3 0 】

中間体5.1：

[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸フェニルエステルの調製：

【化 3 7】



10

【 0 3 3 1】

484mgの2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(中間体3.2; 2mmol、1当量)を、35mlのTHFに溶解し、そして0.21mgの Na_2CO_3 (2mmol、1当量)を添加した。0.76mlのフェニルクロロホルメート(6mmol、3当量)を滴下し、そして撹拌を室温で一晩、続けた。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー処理により、415mg(57%の収率)の標的化合物を得た。

20

MS (LC-MS): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363$ 。

【実施例】

【 0 3 3 2】

例化合物の合成:

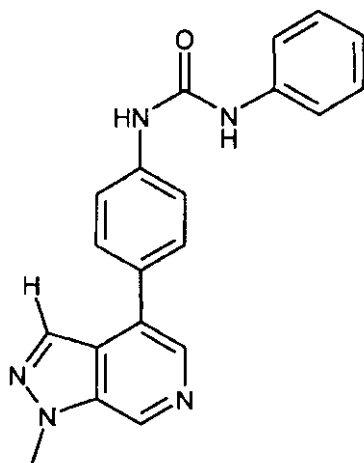
例化合物1.1:

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-フェニル-ウレ

30

アの調製:

【化 3 8】



40

【 0 3 3 3】

GP5に類似して、112mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(中間体3.1; 0.5mmol、1当量)を、5.2mlのDCMに溶解し、そ

50

して60 μ lのフェニルイソシアネート（0.55mモル、1.1当量）により処理した。GP5に記載のような操作及びフラッシュカラムクロマトグラフィー処理、続く粉碎により、29mgの分析的に純粋な生成物（0.084mモル、17%の収率）を得た。

【 0 3 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.08 (s, 1 H); 8.87 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.45 (dd, 2 H); 7.26 (t, 2 H); 6.95 (tt, 1 H); 4.18 (s, 3 H)。

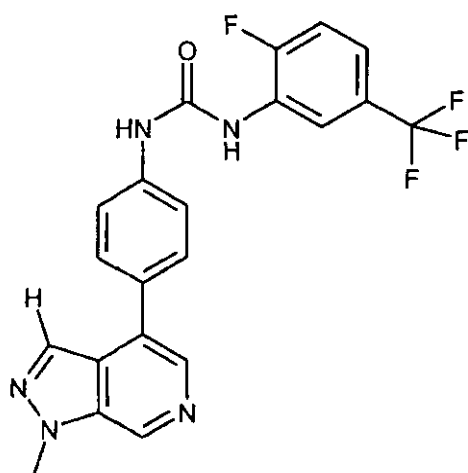
MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344$ 。

【 0 3 3 5 】

例化合物1.2:

1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

【 化 3 9 】



10

20

30

40

【 0 3 3 6 】

GP5に類似して、112mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン（中間体3.1; 0.5mモル、1当量）を、5.2mlのDCMに溶解し、そして80 μ lの1-フルオロ-2-イソシアネート-4-トリフルオロメチル-ベンゼン（0.55mモル、1.1当量）により処理した。GP5に記載のような操作及びフラッシュカラムクロマトグラフィー処理、続く粉碎により、27mgの分析的に純粋な生成物（0.063mモル、13%の収率）を得た。

【 0 3 3 7 】

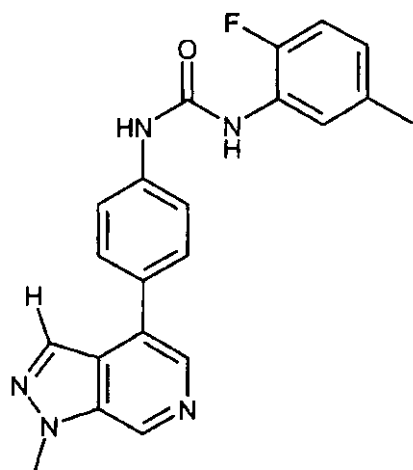
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.40 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.96 (s, 1 H); 8.61 (dd, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.48 (dd, 1 H); 7.35 - 7.39 (m, 1 H); 4.19 (s, 3 H)。 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430$ 。

【 0 3 3 8 】

例化合物1.3:

1-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

【化 4 0】



10

【 0 3 3 9】

GP5に類似して、112mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(中間体3.1; 0.5mモル、1当量)を、5.2mlのDCMに溶解し、そして72μlの1-フルオロ-2-イソシアネート-4-メチル-ベンゼン(0.55mモル、1.1当量)により処理した。GP5に記載のような操作及びフラッシュカラムクロマトグラフィー処理、続く粉碎により、30mgの分析的に純粋な生成物(0.080mモル、16%の収率)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.25 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.51 (d, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.97 (dd, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.08 (dd, 2 H); 6.76 - 6.80 (m, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.25 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376$ 。

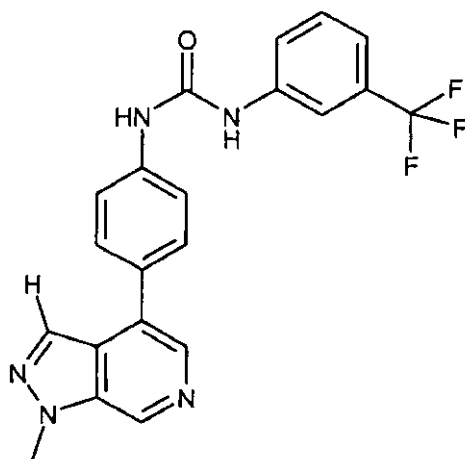
【 0 3 4 0】

例化合物1.4:

30

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

【化 4 1】



40

【 0 3 4 1】

GP5に類似して、112mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-

50

イル) - フェニルアミン (中間体3.1; 0.5mモル、1当量) を、5.2mlのDCMに溶解し、そして77 μ lの1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.55mモル、1.1当量) により処理した。GP5に記載のような操作及び粉砕により、59mgの分析的に純粋な生成物 (0.143mモル、29%の収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.10 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 9.02 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.01 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.58 (d, 1 H); 7.50 (t, 1 H); 7.29 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412$ 。

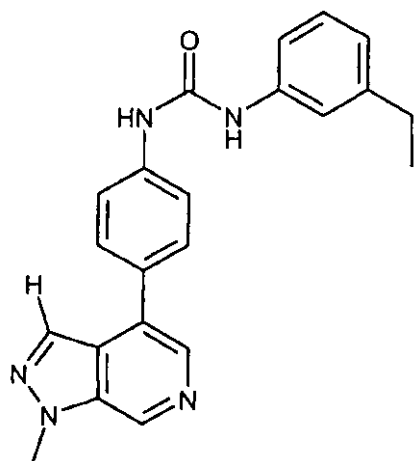
【0342】

例化合物1.5:

1 - (3-エチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

10

【化42】



20

【0343】

GP5に類似して、224mgの4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.1; 1mモル、1当量) を、10mlのDCMに溶解し、そして160 μ lの1 - エチル - 3 - イソシアネート - ベンゼン (1.1mモル、1.1当量) により処理した。GP5に記載のような操作及びフラッシュカラムクロマトグラフィー処理、続く粉砕により、120mgの分析的に純粋な生成物 (0.323mモル、32%の収率) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.08 (s, 1 H); 8.84 (s, 1 H); 8.64 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.31 (s, 1 H); 7.25 (d, 1 H); 7.16 (t, 1 H); 6.80 (d, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.55 (q, 2 H); 1.15 (t, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372$ 。

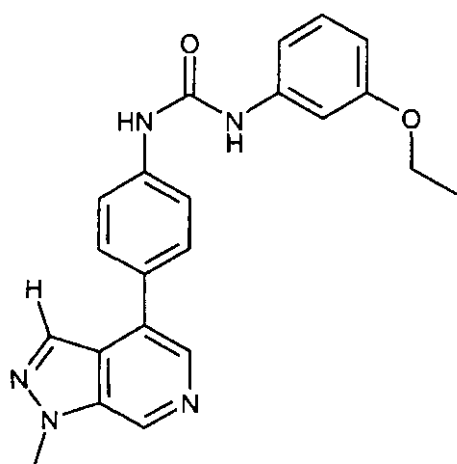
【0344】

例化合物1.6:

1 - (3-エトキシ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

40

【化 4 3】



10

【 0 3 4 5 】

GP5に類似して、224mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(中間体3.1; 1mmol、1当量)を、10mlのDCMに溶解し、そして150μlの1-エトキシ-3-イソシアネート-ベンゼン(1.1mmol、1.1当量)により処理した。GP5に記載のような操作及びフラッシュカラムクロマトグラフィー処理、続く粉砕により、93mgの分析的に純粋な生成物(0.24mmol、24%の収率)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.09 (s, 1 H); 8.87 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.12 - 7.17 (m, 2 H); 6.90 (dd, 1 H); 6.51 (dd, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 3.97 (q, 2 H); 1.30 (t, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}_x\text{H}]^+ = 388$ 。

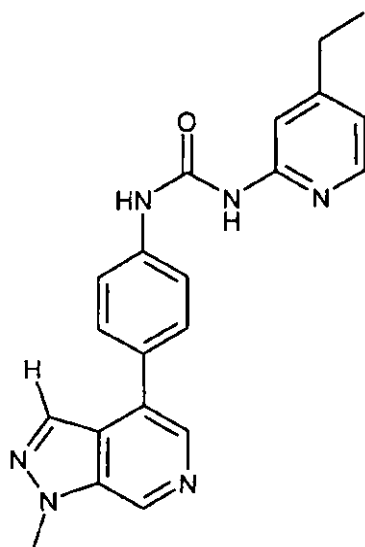
【 0 3 4 6 】

例化合物1.7:

1-(4-エチル-ピリジン-2-イル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

30

【化 4 4】



40

50

【 0 3 4 7 】

GP10に類似して、112mgの4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.1 ; 0.5mモル、 1 当量) を、2mlのTHFに溶解し、そして10 μ lのN - メチルピロリジン (0.1mモル、 0.2当量) 及び103mgの (4 - エチルピリジン - 2 - イル) - カルバミン酸イソプロペニルエステル (上記に引用される出版物に類似して調製された ; 0.5mモル、 1.0当量) により処理した。その混合物を、55 で一晩、撹拌した。抽出作業、続く粉碎及び分離用HPLC精製により標的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 10.83 (s, 1 H); 9.44 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.16 (d, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.69 (d, 2 H); 7.31 (d, 1 H); 6.88 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.57 (q, 2 H); 1.15 (q, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 373$ 。

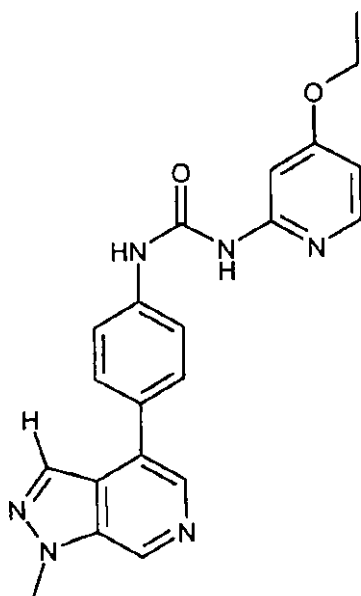
10

【 0 3 4 8 】

例化合物1.8 :

1-(4-エトキシ-ピリジン-2-イル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製 :

【 化 4 5 】



20

30

【 0 3 4 9 】

GP10に類似して、224mgの4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.1 ; 1mモル、 1 当量) を、7mlのTHFに溶解し、そして21 μ lのN - メチルピロリジン (0.2mモル、 0.2当量) 及び445mgの (4 - エトキシ - ピリジン - 2 - イル) - カルバミン酸イソプロペニルエステル (上記に引用される出版物に類似して調製された ; 2mモル、 2.0当量) により処理した。その混合物を、55 で一晩、撹拌した。抽出作業、続く粉碎により標的化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 10.88 (br. s, 1 H); 9.41 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 8.08 (d, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.69 (d, 2 H); 6.99 (d, 1 H); 6.61 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 4.06 (q, 2 H); 1.32 (q, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 389$ 。

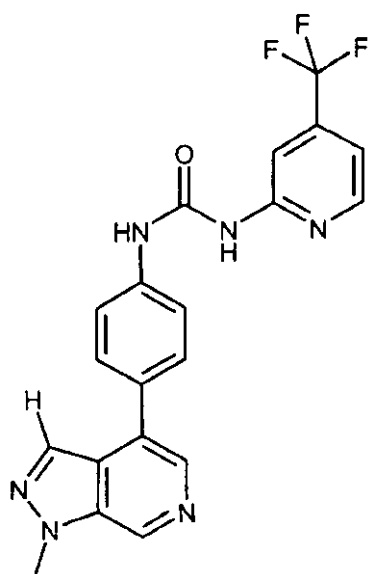
【 0 3 5 0 】

例化合物1.9 :

1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-ウレアの調製 :

50

【化 4 6】



10

20

【0351】

GP10に類似して、224mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(中間体3.1; 1mmol、1当量)を、7mlのTHFに溶解し、そして21μlのN-メチルピロリジン(0.2mmol、0.2当量)及び492mgの(4-エトキシ-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸イソプロペニルエステル(上記に引用される出版物に類似して調製された; 2mmol、2.0当量)により処理した。その混合物を、55℃で一晩、撹拌した。抽出作業、続く粉碎により標的化合物を得た。

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 9.83 (br. s., 2 H); 9.10 (s, 1 H); 8.53 (d, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.06 (s, 1 H); 7.76 (d, 2 H); 7.68 (d, 2 H); 7.34 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H)。MS (ESI): [M+H]⁺ = 413。

30

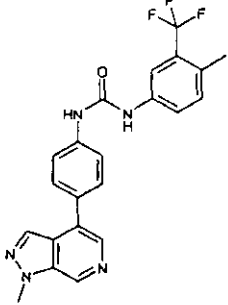
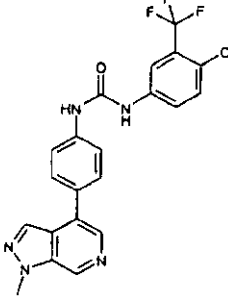
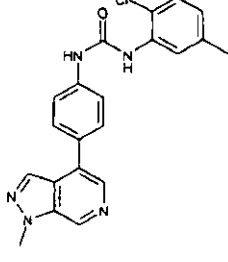
【0352】

次の例化合物1.10~1.19を、化合物1.1~1.6についての前述の方法に類似してGP5に従ってのそれぞれのイソシアネートとの反応により、中間体3.1から調製した。

【0353】

【表 2】

表 2

例	構造	名称	分析データ
1.10		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4-イル)-1 H-ピラゾル-3-メチル-3-トリフルオロメチル-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.13 (s, 1 H); 9.02 (s, 1 H); 9.01 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 7.97 (d, 1 H); 7.77 (d, 2 H); 7.68 (d, 2 H); 7.54 (dd, 1 H); 7.36 (d, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.39 (s, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 426.
1.11		1-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4-イル)-1 H-ピラゾル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.26 (s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 9.11 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.14 (d, 1 H); 7.78 (d, 2 H); 7.62 - 7.70 (m, 4 H); 4.23 (s, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 446.
1.12		1-(2-クロロ-5-メチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4-イル)-1 H-ピラゾル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.59 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 8.28 (s, 1 H); 8.00 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.30 (d, 1 H); 6.83 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.26 (s, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 392.

10

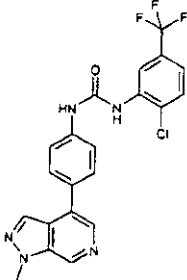
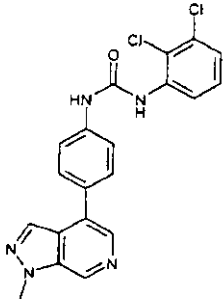
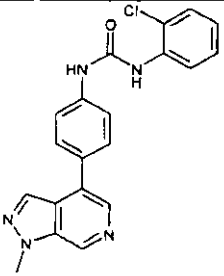
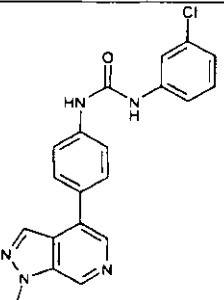
20

30

40

【表 3】

表 3

例	構造	名称	分析データ
1.13		1-(2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.75 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.65 (s, 1 H); 8.63 (d, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.76 (d, 2 H); 7.70 (d, 1 H); 7.65 (d, 2 H); 7.36 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 446.
1.14		1-(2, 3-ジクロロフェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.68 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.16 (dd, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.64 (d, 1 H); 7.32 (d, 1 H); 7.26 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 412/414 (Cl ₂ アンソートープパターン).
1.15		1-(2-クロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 378/380 (Cl アンソートープパターン).
1.16		1-(3-クロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 378/380 (Cl アンソートープパターン).

10

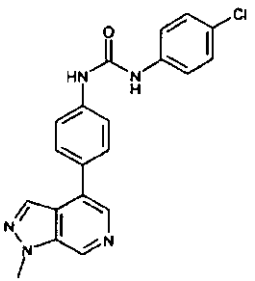
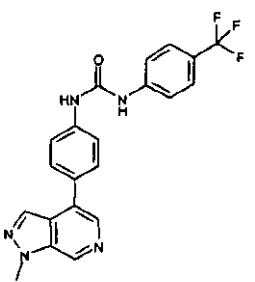
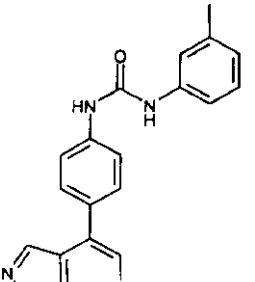
20

30

40

【表 4】

表 4

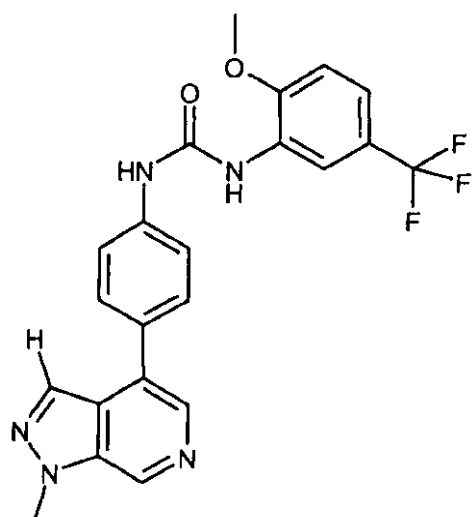
例	構造	名称	分析データ
1.17		1-(4-クロロ-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 378/380 (Cl アンソトープパターン).
1.18		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア	MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 412.
1.19		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-m-トリル-ウレア	MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 358.

【 0 3 5 6 】

例化合物2.1:

1-(2-メトキシ5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

【化 4 7】



10

【 0 3 5 7】

GP6に類似して、115mgの2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (0.6mモル、1.2当量) を、10mlのアセトニトリルに溶解し、59.3mgのトリホスゲン (0.2mモル、0.4当量) により処理し、そして室温で1時間、撹拌し、これに基づいて、沈殿物が形成された。112mgの4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3,4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.1; 0.5mモル、1当量) の添加の後、室温での撹拌を48時間、続けた。GP6に記載のような操作、続く粉碎及びフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、19mgの分析的に純粋な生成物 (0.043mモル、9%の収率) を得た。

20

【 0 3 5 8】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$; 400 MHz): 9.63 (s, 1 H); 9.09 (br. s, 1 H); 8.55 (br. s, 2 H); 8.36 (br. s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.30 (d, 1 H); 7.18 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.95 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442$ 。

30

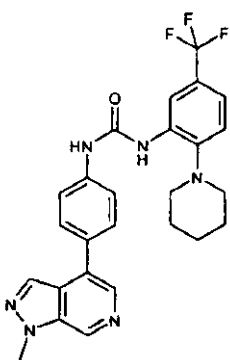
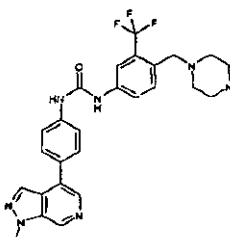
【 0 3 5 9】

次の例化合物2.2~2.3を、化合物2.1についての前述の方法に類似して、GP6に従って、それぞれのアニリンとのトリホスゲン介在性カップリングにより中間体3.1から調製した。例えば、化合物2.3、すなわち4 - (4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、トリホスゲン介在性ウレア形成のための出発材料として使用した。Boc保護解除を、DCM中、TFAと共に撹拌することにより、ウレア形成の後、達成した。

【 0 3 6 0】

【表 5】

表 5

例	構造	名称	分析データ
2.2		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-(2- ピペリジン-1-イル -5- トリフルオロ メチル-フェニル)- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.92 (br. s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.24 (s, 1 H); 7.80 (d, 2 H); 7.72 (d, 2 H); 7.33 (s, 4 H); 4.23 (s, 3 H); 2.83 (t, 4 H); 1.78 - 1.85 (m, 4 H); 1.55 - 1.63 (m, 2 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 495.
2.3		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-(4- ピペラジン-1- イルメチル-3- トリフルオロメチル -フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 10.26 (s, 1 H); 10.13 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.04 (d, 1 H); 7.62 - 7.78 (m, 6 H); 4.24 (s, 3 H); 3.56 (s, 2 H); 2.88 - 2.93 (m, 4 H); 2.42 - 2.47 (m, 4 H).

【 0 3 6 1 】

例化合物3.1：

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-
-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製：

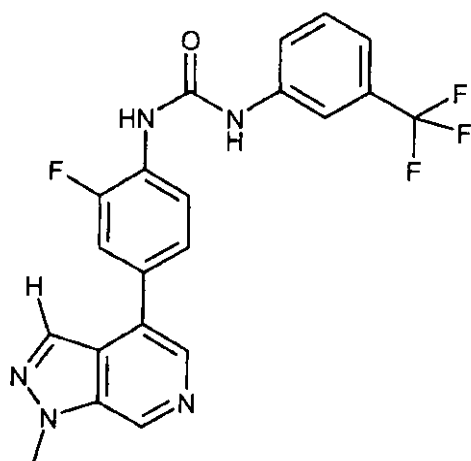
10

20

30

40

【化 4 8】



10

【 0 3 6 2】

GP5に類似して、121mgの2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.2 ; 0.5mモル、 1 当量) を、5mlのDCMに溶解し、そして77 μ lの1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.5

20

5mモル1.1当量) により処理した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、水を添加し、そして沈殿物を濾過し、ヘキサンにより洗浄し、そして乾燥し、87mgの分析的に純粋な生成物 (0.20mモル、 41 % の収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.45 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.82 (d, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (t, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.70 (dd, 1 H); 7.61 (dd, 1 H); 7.49 - 7.55 (m, 2 H); 7.32 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430$ 。

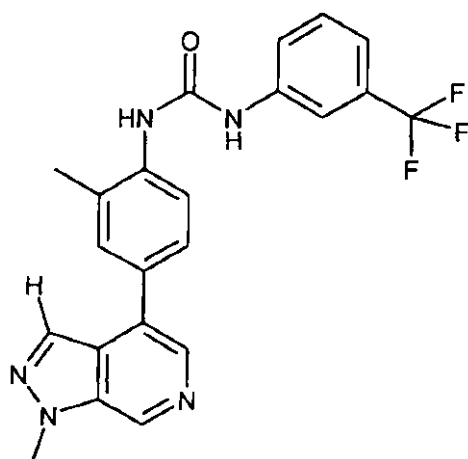
【 0 3 6 3】

例化合物4.1:

1 - [2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレアの調製:

30

【化 4 9】



40

【 0 3 6 4】

GP5に類似して、80mgの2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリ

50

ジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.3; 0.34mモル、1当量) を、3.5mlのDCMに溶解し、そして52 μ lの1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.37mモル1.1当量) により処理した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、水を添加し、そして沈殿物を濾過し、ヘキサンにより洗浄し、そして乾燥し、57mgの分析的に純粋な生成物 (0.134mモル、39%の収率) を得た。

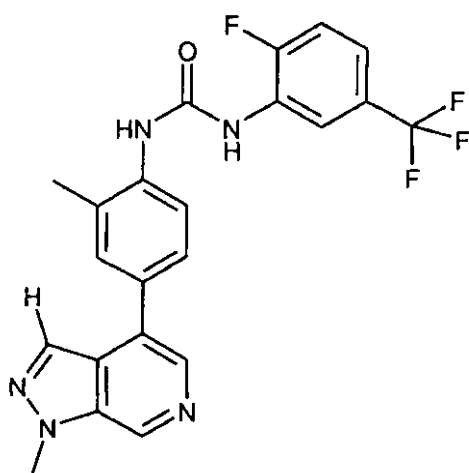
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.45 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.17 (s, 1 H); 8.01 - 8.06 (m, 2 H); 7.46 - 7.64 (m, 4 H); 7.29 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426$ 。

【0365】

例化合物4.2:

1 - (2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

【化50】



【0366】

GP5に類似して、160mgの2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.3; 0.67mモル、1当量) を、6 mlのDCMに溶解し、そして110 μ lの1 - フルオロ - 2 - イソシアネート - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.74mモル1.1当量) により処理した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、水を添加し、そして沈殿物を濾過し、ヘキサンにより洗浄し、そして乾燥し、75mgの分析的に純粋な生成物 (0.17mモル、25%の収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.40 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.66 (dd, 1 H); 8.61 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.08 (d, 1 H); 7.63 (s, 1 H); 7.60 (dd, 1 H); 7.48 (dd, 1 H); 7.34 - 7.38 (m, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.35 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$ 。

【0367】

例化合物5.1:

1 - [2-メトキシ - 4-(1 - メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

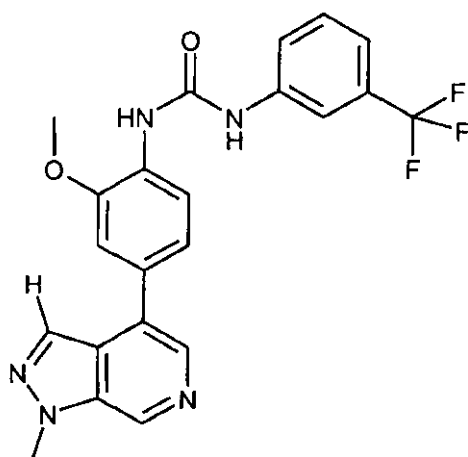
10

20

30

40

【化 5 1】



10

【0368】

GP5に類似して、127mgの2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]
 ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.4 ; 0.5mmol、 1 当量) を、 5 ml のDCM
 に溶解し、そして77 μ l の 1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.5
 5mmol 1.1当量) により処理した。GP5に記載のような操作、フラッシュカラムクロマトグ
 ラフィー処理、続く粉砕により、110mgの分析的に純粋な生成物 (0.25mmol、 50% の収率
) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.77 (s, 1 H); 9.15 (s, 1 H); 8.49 (s, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.35 (d, 1 H); 8.07 (s, 1 H); 7.52 - 7.57 (m, 2 H); 7.32 - 7.43 (m, 3 H); 4.24 (s, 3 H); 4.05 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442$ 。

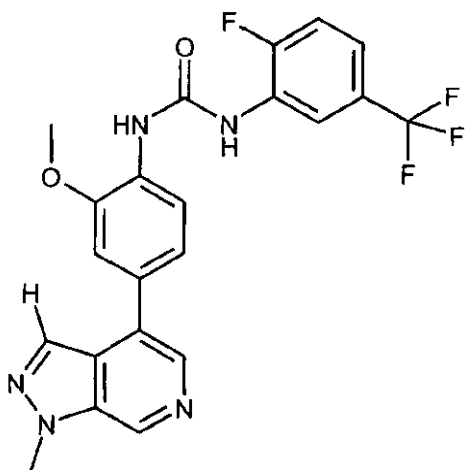
【0369】

例化合物5.2:

1 - (2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[2-メトキシ4-(1 -メチル-1 H-ピ
 ラゾロ[3, 4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

30

【化 5 2】



40

GP5に類似して、127mgの2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]
 ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.4 ; 0.5mmol、 1 当量) を、 5 ml のDCM
 に溶解し、そして80 μ l の 1 - フルオロ - 2 - イソシアネート - 4 - トリフルオロメチル

50

- ベンゼン (0.55mモル1.1当量) により処理した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り、水を添加し、そして沈殿物を濾過し、ヘキサンにより洗浄し、そして乾燥し、74mgの分析的に純粋な生成物 (0.16mモル、32%の収率) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.63 (d, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 8.66 (dd, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.30 (d, 1 H); 7.47 (dd, 1 H); 7.33 - 7.38 (m, 3 H); 4.19 (s, 3 H); 4.00 (s, 3 H); MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$ 。

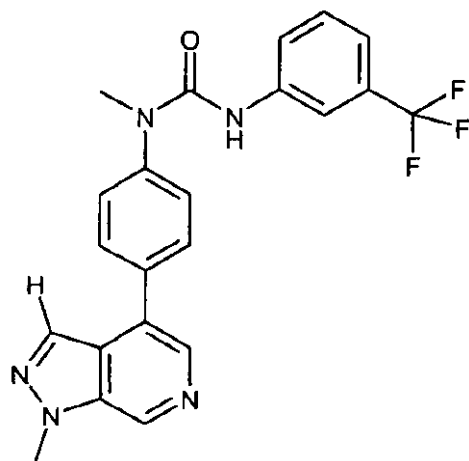
【0370】

例化合物6.1:

1-メチル-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

10

【化53】



20

【0371】

GP3に類似して、170mgの中間体2.1 (0.8mモル、1当量)、403mgの1-メチル-1-[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)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア (0.96mモル、1.2当量) 及び55.5mgの $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.048mモル、6モル%) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。8mlのトルエン、8mlのエタノール及び1Mの Na_2CO_3 水溶液 (1.54ml、1.54mモル、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備攪拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120 に15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、89mgの所望する生成物 (0.21mモル、26%の収率) を得た。

30

【0372】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.14 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.84 (d, 2 H); 7.75 (d, 1 H); 7.50 (d, 2 H); 7.44 (t, 1 H); 7.25 (d, 1 H); 4.20 (s, 3 H); 3.33 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426$ 。

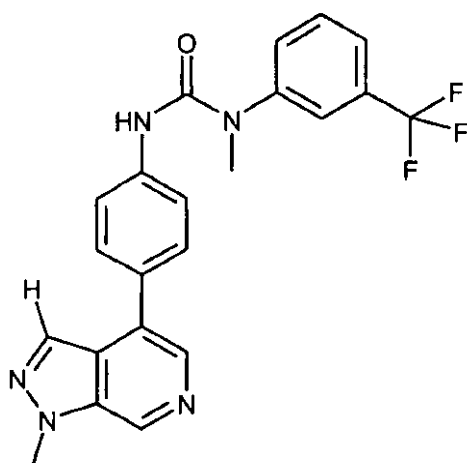
40

【0373】

例化合物6.2:

1-メチル-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

【化 5 4】



10

【 0 3 7 4 】

GP3に類似して、170mgの中間体2.1（0.8mmol、1当量）、403mgの1-メチル-3-[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)-フェニル]-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア（0.96mmol、1.2当量）及び55.5mgのPd(PPh₃)₄（0.048mmol、6mol%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。8mlのトルエン、8mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（1.54ml、1.54mmol、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備攪拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、96mgの所望する生成物（0.23mmol、28%の収率）を得た。

20

【 0 3 7 5 】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 9.09 (s, 1 H); 8.73 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.51 - 7.71 (m, 8 H); 4.18 (s, 3 H); 3.35 (s, 3 H)。MS (ESI): [M+H]⁺ = 426。

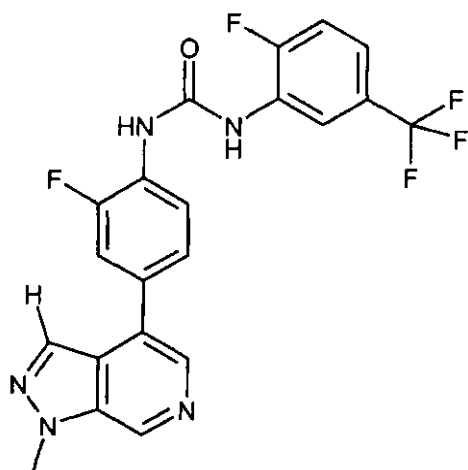
30

【 0 3 7 6 】

例化合物6.3:

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

【化 5 5】



10

【 0 3 7 7 】

GP3に類似して、106mgの中間体2.1（0.5mモル、1当量）、265mgの1-[2-フルオロ-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)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア（0.6mモル、1.2当量）及び35mgのPd(PPh₃)₄（0.03mモル、6モル%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。

20

【 0 3 7 8 】

3mlのトルエン、3mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（0.96ml、0.96mモル、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、粉碎の後、127mgの所望する生成物（0.28mモル、57%の収率）を得た。

30

【 0 3 7 9 】

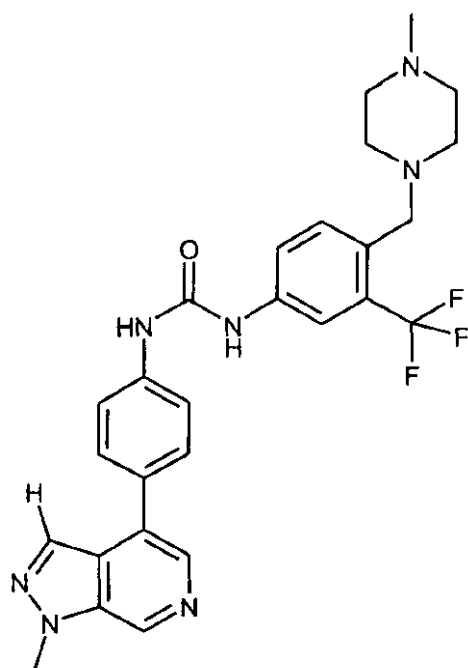
¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 9.42 (s, 1 H); 9.33 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.63 (dd, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (d, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 7.71 (dd, 1 H); 7.62 (dd, 1 H); 7.49 (dd, 1 H); 7.35 - 7.41 (m, 1 H); 4.19 (s, 1 H)。MS (ESI): [M+H]⁺ = 448。

【 0 3 8 0 】

例化合物6.4:

1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

【化 5 6】



10

20

【0381】

GP3に類似して、84.8mgの中間体2.1（0.4mmol、1当量）、249mgの1-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[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)-フェニル]-ウレア（0.48mmol、1.2当量）及び28mgのPd(PPh₃)₄（0.024mmol、6mol%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。

【0382】

2mlのトルエン、2mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（0.77ml、0.77mmol、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備撹拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、分離用HPLC精製の後、66.3mgの所望する生成物（0.127mmol、32%の収率）を得た。

30

【0383】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 300 MHz): 9.09 (s, 1 H); 9.03 (s, 1 H); 8.96 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.95 (d, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 7.60 (d, 1 H); 7.54 - 7.57 (m, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.50 (s, 2 H); 2.21 - 2.42 (m, 8 H); 2.12 (s, 3 H)。 MS (ESI): [M+H]⁺ = 524。

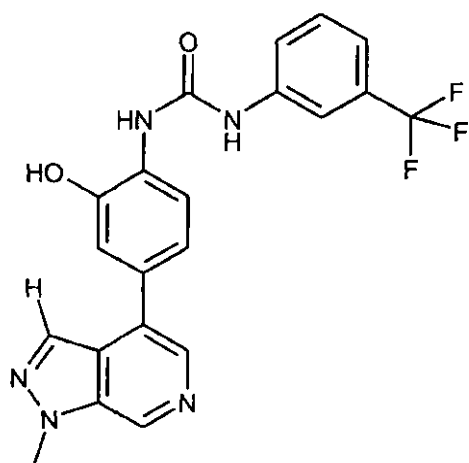
40

【0384】

例化合物7.1:

1-[2-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

【化 5 7】



10

【 0 3 8 5 】

157mgの1-[2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア（例化合物5.1；0.36mmol、1当量）を、10mlのDCM/MDF（30：1）に溶解し、0.53mlの BBr_3 溶液（DCM中、1.0M；0.53mmol、1.5当量）により0 で処理し、そして続いて、室温で1時間、撹拌した。TLCは、不完全な転換を示した。1.24mlの BBr_3 溶液（1.24mmol、3.5当量）を0 で添加し、そして撹拌を室温で16時間、続けた。反応混合物を、 NaHCO_3 水溶液により急冷し、そして酢酸エチル希釈した。沈殿物を濾過し、そして有機層を乾燥し、そして濃縮した。残渣を、固形物（上記参照のこと）と共に組合し、そして酢酸エチルから粉碎し、70mgの標的化合物（0.164mmol、46%の収率）を得た。

20

【 0 3 8 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 10.37 (br., 1 H); 9.73 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.26 (s, 1 H); 8.23 (d, 1 H); 8.02 (s, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 7.49 (t, 1 H); 7.26 - 7.29 (m, 2 H); 7.21 (dd, 1 H); 4.18 (s, 3 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$ 。

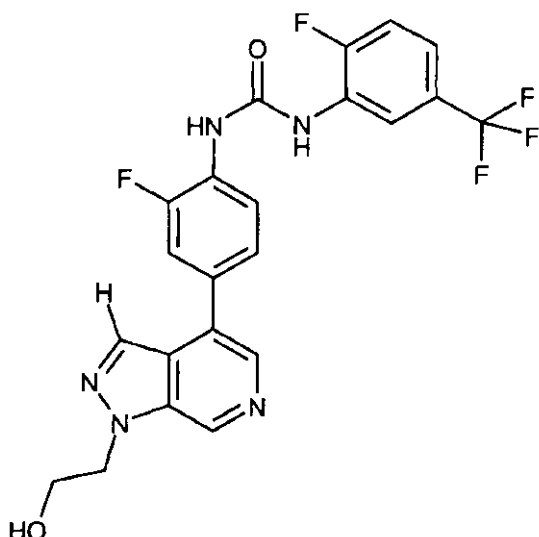
30

【 0 3 8 7 】

例化合物8.1:

1-{2-フルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

【化 5 8】



10

【 0 3 8 8】

20

GP3に類似して、80mgの中間体2.2（0.33mmol、1当量）、175mgの1-[2-フルオロ-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)-フェニル]-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア（0.4mmol、1.2当量）及び23mgのPd(PPh₃)₄（0.02mmol、6mol%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。1.5mlのトルエン、1.5mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（0.64ml、0.64mmol、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。

【 0 3 8 9】

30

得られる混合物を、予備撹拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、粉碎の後、64mgの所望する生成物（0.134mmol、41%の収率）を得た。

【 0 3 9 0】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 9.43 (s, 1 H); 9.33 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.64 (dd, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.34 - 8.38 (m, 2 H); 7.70 (dd, 1 H); 7.62 (dd, 1 H); 7.49 (dd, 1 H); 7.36 - 7.41 (m, 1 H); 4.90 (t, 1 H); 4.60 (t, 2 H); 3.82 (q, 2 H)。MS (ESI): [M+H]⁺ = 478。

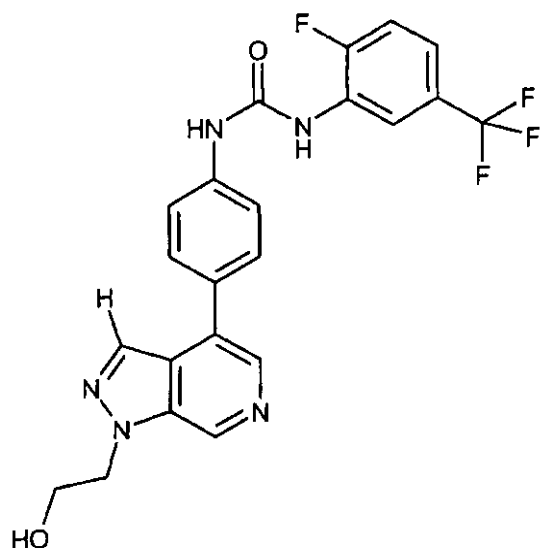
【 0 3 9 1】

例化合物8.2:

1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-3-{4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-ウレアの調製:

40

【化 5 9】



10

【 0 3 9 2】

20

GP3に類似して、230mgの中間体2.2（前での精製なしに使用される；0.95mモル、1当量）、484mgの1-（2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル）-3-[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）-フェニル]-ウレア（1.14mモル、1.2当量）及び66mgのPd(PPh₃)₄（0.057mモル、6モル%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。

【 0 3 9 3】

4.3mlのトルエン、4.3mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（1.83ml、1.83mモル、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備攪拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、33mgの所望する生成物（0.072mモル、6%の収率）を得た。

30

【 0 3 9 4】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 9.39 (s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.97 (d, 1 H); 8.66 (dd, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 7.79 (d, 2 H); 7.69 (d, 2 H); 7.53 (dd, 1 H); 7.39 - 7.46 (m, 1 H); 4.94 (t, 1 H); 4.64 (t, 2 H); 3.87 (q, 2 H). MS (ESI): [M+H]⁺ = 460.

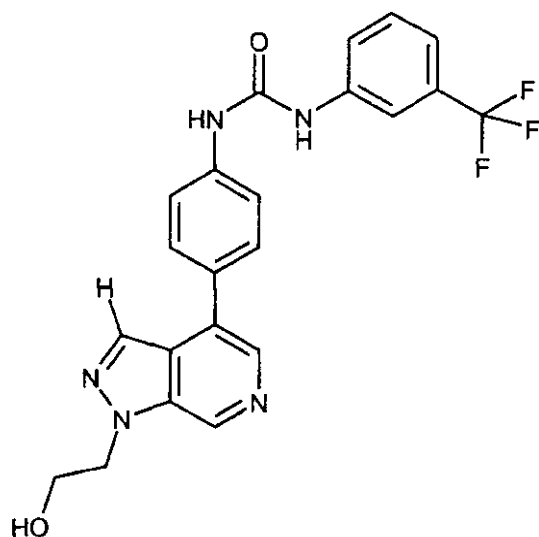
【 0 3 9 5】

例化合物8.3:

40

1-（4-（1-（2-ヒドロキシ-エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル）-フェニル）-3-（3-トリフルオロメチル-フェニル）-ウレアの調製:

【化 6 0】



10

【 0 3 9 6】

20

GP3に類似して、100mgの中間体2.2 (0.41mモル、1当量)、201mgの1-[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)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア (0.5mモル、1.2当量) 及び29mgのPd(PPh₃)₄ (0.025mモル、6モル%)を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。1.9mlのトルエン、1.9mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液 (0.8ml、0.8mモル、1.9当量)を注射器により連続的に添加した。

【 0 3 9 7】

30

得られる混合物を、予備撹拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120℃に15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、87mgの所望する生成物 (0.197mモル、48%の収率) を得た。

【 0 3 9 8】

¹H-NMR (d₆-DMSO; 400 MHz): 9.12 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 9.03 (s, 1 H); 8.33 (s, 2 H); 8.01 (s, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.58 (d, 1 H); 7.50 (t, 1 H); 7.29 (d, 1 H); 4.91 (t, 1 H); 4.59 (t, 2 H); 3.82 (q, 2 H). MS (ESI): [M+H]⁺ = 442。

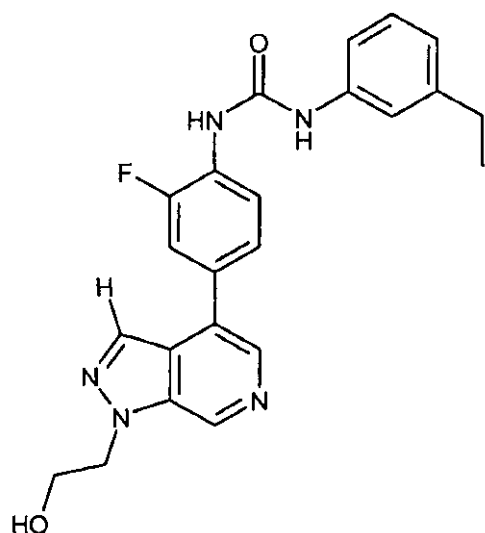
【 0 3 9 9】

例化合物8.4:

40

1-{3-エチル-フェニル}-3-{2-フルオロ-4-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-ウレアの調製:

【化 6 1】



10

【 0 4 0 0 】

GP3に類似して、100mgの中間体2.2（0.41mモル、1当量）、363mgの1 - （3 - エチル - フェニル） - 3 - [2 - フルオロ - 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） - フェニル] - ウレア（0.95mモル、2.3当量）及び29mgのPd(PPh₃)₄（0.025mモル、6モル%）を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。1.9mlのトルエン、1.9mlのエタノール及び1MのNa₂CO₃水溶液（0.8ml、0.8mモル、1.9当量）を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備攪拌し（10秒）、そして続いて、Biotage Initiator（商標）マイクロ波反応器において120℃に15分間（固定された保持時間）加熱した。反応混合物を、水及び酢酸エチルにより希釈し、層を分離し、そして水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー処理の後、所望する生成物を得た。

20

MS (ESI): [M+H]⁺ = 420。

30

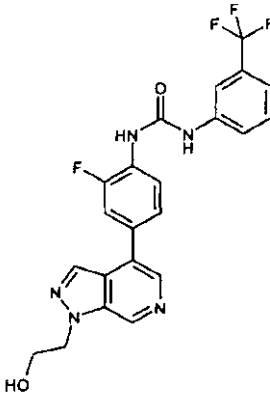
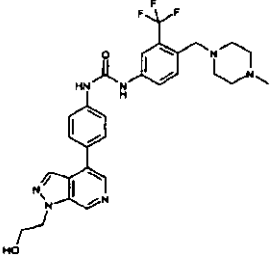
【 0 4 0 1 】

次の例化合物8.5~8.6を、化合物8.1~8.4についての前述の方法に類似してそれぞれのホウ素酸ピナコレートエステルを伴って、GP3に従ってのSuzukiカップリングにより中間体2.2から調製した。

【 0 4 0 2 】

【表 6】

表 6

例	構造	名称	分析データ
8.5		1 - {2-フルオロ-4-[1 - (2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル} -3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.45 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.80 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (t, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.69 (dd, 1 H); 7.61 (dd, 1H); 7.53 (s, 1 H); 7.51 (t, 1 H); 7.32 (d, 1 H); 4.91 (t, 1 H); 4.60 (t, 2 H); 3.82 (q, 2 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 460.
8.6		1 - {4-[1 - (2-ヒドロキシ-エチル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル} -3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1 -イルメチル)-3-トリフルオロメチルフェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.08 (s, 2 H); 9.00 (s, 1 H); 8.32 (s, 2 H); 7.96 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.60 (d, 1 H); 7.56 (dd, 1 H); 4.91 (t, 1 H); 4.59 (t, 2 H); 3.82 (q, 2 H); 3.50 (s, 2 H); 2.23 - 2.41 (m, 8 H); 2.12 (s, 3 H).

【 0 4 0 3 】

例化合物9.1 :

1,3-ビス-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製 :

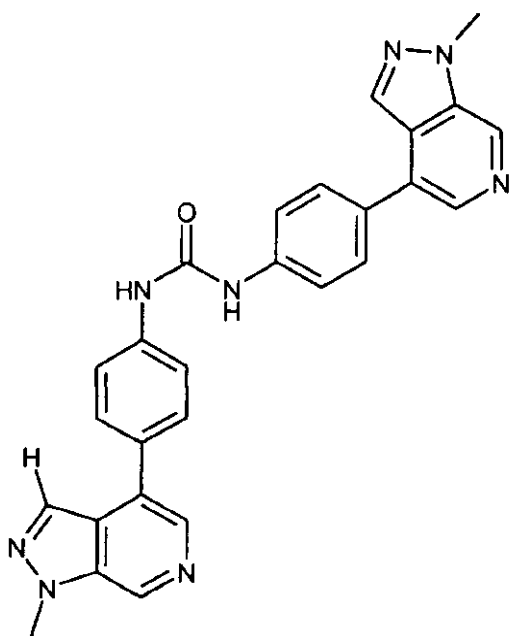
10

20

30

40

【化 6 2】



10

20

【 0 4 0 4 】

例化合物9.1は、GP6に従ってトリホスゲンカップリングにより中間体3.1から入手できる。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.09 (s, 2 H); 8.98 (s, 2 H); 8.36 (s, 2 H); 8.33 (s, 2 H); 7.64 - 7.77 (m, 8 H); 4.19 (s, 6 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475$ 。

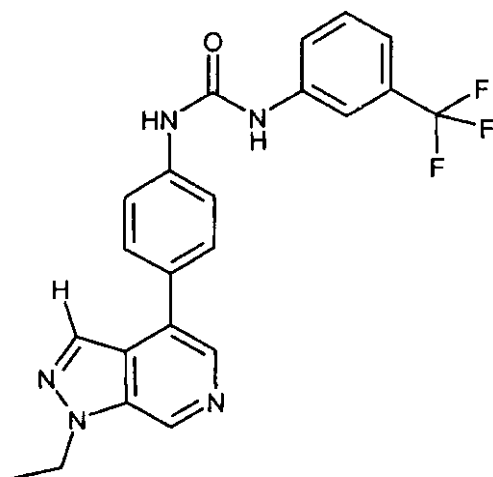
【 0 4 0 5 】

例化合物10.1:

1 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3,4 - c] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレアの調製:

30

【化 6 3】



40

【 0 4 0 6 】

GP5に類似して、119mgの 4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.5 ; 0.5mmモル、 1 当量) を、5mlのDCMに溶解し、そし

50

て70 μ lの1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.5mモル、1 当量) により処理した。その反応混合物を室温で一晩、攪拌し、その後、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間に分け、そして水性相を酢酸エチルにより数度、再抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣の粉碎により、56mgの分析的に純粋な標的化合物を得た。

【 0 4 0 7 】

^1H -NMR (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.13 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 9.00 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 8.01 (s, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.58 (d, 1 H); 7.49 (t, 1 H); 7.29 (d, 1 H); 4.59 (q, 2 H); 1.44 (t, 3 H)。 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426$ 。

10

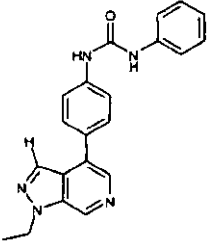
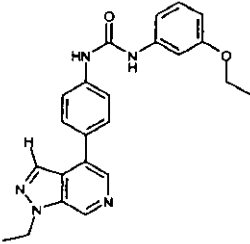
【 0 4 0 8 】

次の例化合物10.2~10.8を、例化合物10.1に類似して、GP5に従ってそれぞれイソシアネートとの反応により、中間体3.5から調製した。

【 0 4 0 9 】

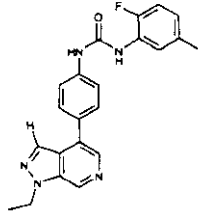
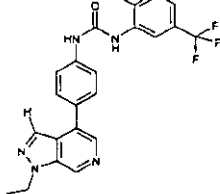
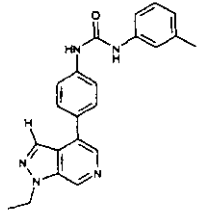
【表 7】

表 7

例	構造	名称	分析データ
10.2		1-[4-[(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-フェニル -ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.12 (s, 1 H); 8.86 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.45 (d, 2 H); 7.26 (t, 2 H); 6.95 (t, 1 H); 4.58 (q, 2 H); 1.44 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 358.
10.3		1-(3-エトキシ- フェニル)-3-[4-[(1 -エチル-1 H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.13 (s, 1 H); 8.85 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.11 - 7.18 (m, 2 H); 6.90 (dd, 1 H); 6.51 (dd, 1 H); 4.58 (q, 2 H); 3.97 (q, 2 H); 1.44 (t, 3 H); 1.30 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 402.

【表 8】

表 8

例	構造	名称	分析データ
10.4		1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.24 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.51 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.98 (dd, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 7.08 (dd, 1 H); 6.75 - 6.80 (m, 1 H); 4.58 (q, 2 H); 2.25 (s, 3 H); 1.44 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 390.
10.5		1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.36 (s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.94 (s, 1 H); 8.61 (dd, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.49 (dd, 1 H); 7.34 - 7.40 (m, 1 H); 4.58 (q, 2 H); 1.44 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 444.
10.6		1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-3-m-トリル-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.13 (s, 1 H); 8.84 (s, 1 H); 8.62 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.28 (s, 1 H); 7.23 (d, 1 H); 7.14 (t, 1 H); 6.77 (d, 1 H); 4.58 (q, 2 H); 2.26 (s, 3 H); 1.44 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 372.

10

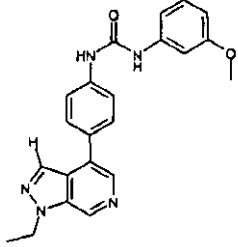
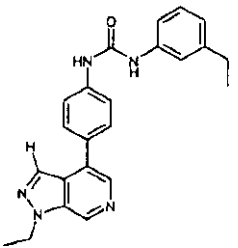
20

30

40

【表 9】

表 9

例	構造	名称	分析データ
10.7		1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.13 (s, 1 H); 8.86 (s, 1 H); 8.73 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.18 (s, 1 H); 7.16 (t, 1 H); 6.92 (d, 1 H); 6.53 (d, 1 H); 4.60 (q, 2 H); 3.70 (s, 3 H); 1.44 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 388.
10.8		1-(3-エチル-フェニル)-3-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.13 (s, 1 H); 8.86 (s, 1 H); 8.67 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.31 (s, 1 H); 7.25 (d, 1 H); 7.16 (t, 1 H); 6.80 (d, 1 H); 4.59 (q, 2 H); 2.55 (q, 2 H); 1.44 (t, 3 H); 1.15 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 386.

【0412】

例化合物11.1:

1-[4-(1-エチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

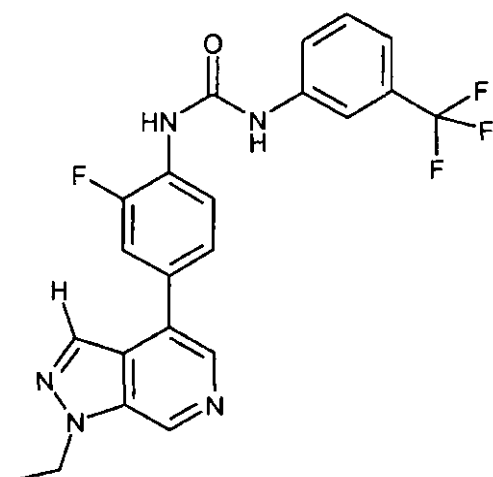
10

20

30

40

【化 6 4】



10

【 0 4 1 3 】

GP5に類似して、128mgの4 - (1 - エチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - 2 - フルオロ - フェニルアミン (中間体3.6 ; 0.5mmol、 1 当量) を、5mlのDCM に溶解し、そして70 μ l の 1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.5 mmol、 1 当量) により処理した。その反応混合物を室温で一晩、撹拌し、その後、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間に分け、そして水性相を酢酸エチルにより数度、再抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣の粉碎により、71mgの分析的に純粋な標的化合物を得た。

20

【 0 4 1 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.50 (s, 1 H); 9.22 (s, 1 H); 8.86 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (t, 1 H); 8.07 (s, 1 H); 7.74 (dd, 1 H); 7.66 (dd, 1 H); 7.53 - 7.60 (m, 2 H); 7.34 - 7.38 (m, 1 H); 4.64 (q, 2 H); 1.49 (t, 3 H)。
MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444$ 。

30

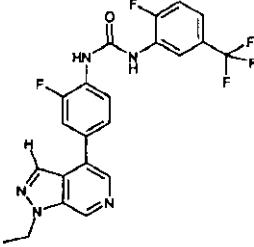
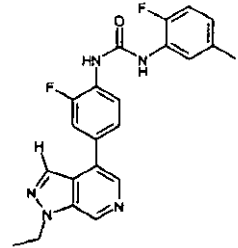
【 0 4 1 5 】

次の例化合物11.2~11.4を、例化合物11.1に類似して、GP5に従ってそれぞれのイソシアネートとの反応により、中間体3.6から調製した。

【 0 4 1 6 】

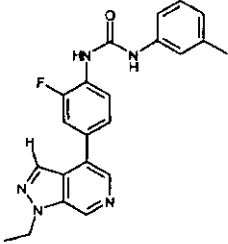
【表 10】

表10

例	構造	名称	分析データ
11.2		1-[4-((1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル)-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.47 (s, 1 H); 9.37 (s, 1 H); 9.22 (s, 1 H); 8.68 (dd, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.40 (t, 1 H); 7.75 (dd, 1 H); 7.66 (dd, 1 H); 7.54 (dd, 1 H); 7.40 - 7.46 (m, 1 H); 4.64 (q, 2 H); 1.48 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 462.
11.3		1-[4-((1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル)-3-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.25 (s, 1 H); 9.21 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.40 (d, 1 H); 8.04 (dd, 1 H); 7.74 (dd, 1 H); 7.65 (dd, 1 H); 7.14 (dd, 1 H); 6.81 - 6.86 (m, 1 H); 4.64 (q, 2 H); 2.30 (s, 3 H); 1.49 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 408.

【表 1 1】

表11

例	構造	名称	分析データ
11.4		1-[4-(1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-2-フルオロ-フェニル]-3-m-トリル-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.16 (s, 1 H); 9.04 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 8.33 (d, 1 H); 7.68 (dd, 1 H); 7.60 (dd, 1 H); 7.28 (s, 1 H); 7.23 (d, 1 H); 7.15 (t, 1 H); 6.79 (d, 1 H); 4.59 (q, 2 H); 2.26 (s, 3 H); 1.44 (t, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 390.

10

20

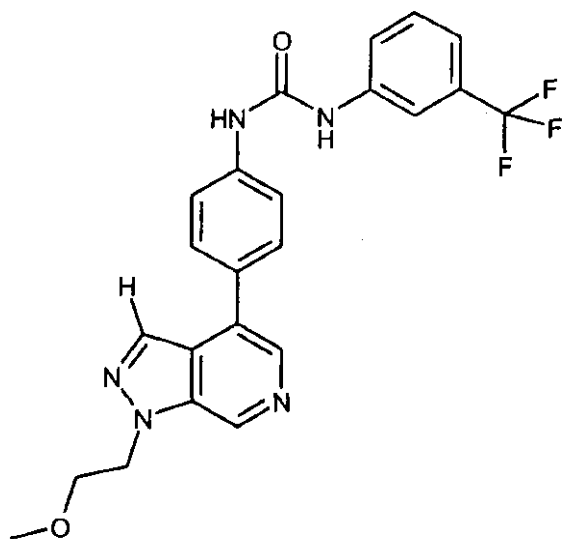
【0418】

例化合物12.1:

1-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレアの調製:

【化65】

30



40

【0419】

GP5に類似して、85mgの4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル]-フェニルアミン(中間体3.7; 0.32mmol、1当量)を、3ml

50

のDCMに溶解し、そして49 μ lの1 - イソシアネート - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼン (0.35mmol、1 当量) により処理した。その反応混合物を室温で一晩、撹拌し、その後、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルと水の間に分け、そして水性相を酢酸エチルにより数度、再抽出した。組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー処理、続く粉碎により、64mgの分析的に純粋な標的化合物 (0.140mmol、44%の収率) を得た。

【 0 4 2 0 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 00 MHz): 9.10 (br. s, 2 H); 9.00 (br. s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.01 (s, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.58 (d, 1 H); 7.49 (t, 1 H); 7.29 (d, 1 H); 4.72 (t, 2 H); 3.77 (t, 2 H); 3.17 (s, 3 H); MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456$.

10

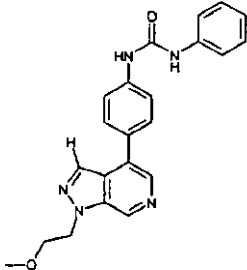
【 0 4 2 1 】

次の例化合物12.2~12.5を、例化合物12.1に類似して、GP5に従って、それぞれのイソシアネートとの反応により、それぞれ中間体3.7又は3.8から調製した。

【 0 4 2 2 】

【表 1 2 】

表12

例	構造	名称	分析データ
12.2		1 - {4-[1 - (2-メトキシエチル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル]-フェニル} -3-フェニル-ウレア	$^1\text{H-NMR}$: (DMSO, 300 MHz) 9.09 (s, 1 H); 8.87 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.33 (s, 2 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.45 (d, 2 H); 7.26 (t, 2 H); 6.95 (t, 1 H); 4.72 (t, 2 H); 3.77 (t, 2 H); 3.17 (s, 3 H).

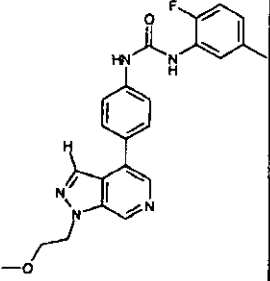
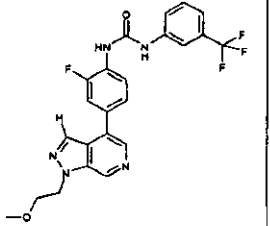
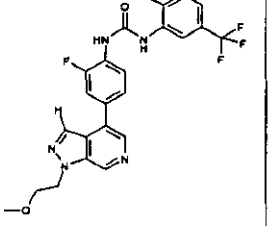
20

30

【 0 4 2 3 】

【表 1 3】

表13

例	構造	名称	分析データ
12.3		1-(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-3-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.23 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.51 (d, 1 H); 8.33 (s, 2 H); 7.97 (dd, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 7.08 (dd, 1 H); 6.75 - 6.81 (m, 1 H); 4.72 (t, 2 H); 3.77 (t, 2 H); 3.17 (s, 3 H). MS (ESI): [M+H] ⁺ = 420.
12.4		1-{2-フルオロ-4-[1-(2-メトキシエチル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル}-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.50 (s, 1 H); 9.18 (s, 1 H); 8.86 (d, 1 H); 8.42 (s, 2 H); 8.36 (t, 1 H); 8.01 (s, 1 H); 7.75 (dd, 1 H); 7.66 (dd, 1 H); 7.53 - 7.61 (m, 2 H); 7.37 (d, 1 H); 4.78 (t, 2 H); 3.82 (t, 2 H); 3.22 (s, 3 H).
12.5		1-(2-フルオロ-4-[1-(2-メトキシエチル)-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル]-フェニル)-3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.42 (d, 1 H); 9.32 (d, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.64 (dd, 1 H); 8.38 (s, 2 H); 8.36 (t, 1 H); 7.71 (dd, 1 H); 7.62 (dd, 1 H); 7.49 (dd, 1 H); 7.35 - 7.42 (m, 1 H); 4.73 (t, 2 H); 3.77 (t, 2 H); 3.17 (s, 3 H).

【 0 4 2 4 】

例化合物13.1 :

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(2-メチル-ピ

10

20

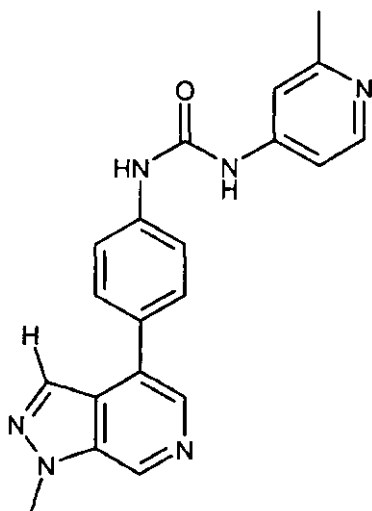
30

40

50

リジン-4-イル)- ウレアの調製 :

【化 6 6】



10

【 0 4 2 5】

20

TP10に類似して、101mgの[4-(1-メチル1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-カルバミン酸イソプロペニルエステル(中間体4.1; 0.33mmol、1当量)を、2.2mlのTHFに溶解し、そして7 μ lのN-メチルピロリジン(0.065mmol、0.2当量)及び35mgの2-メチル-ピリジン-4-イルアミン(0.33mmol、1当量)により処理した。得られる反応混合物を7時間、還流し、真空下で濃縮し、そして分離用HPLCにより精製し、50mgの標的化合物(0.14mmol、43%の収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.09 (s, 1 H); 9.06 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.20 (d, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 7.29 (s, 1 H); 7.23 (d, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.37 (s, 3 H)。MS (LC-MS): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359$ 。

【 0 4 2 6】

30

次の例化合物13.2~13.42を、例化合物13.1及びGP10に類似して、それぞれのアニリンとの反応により、それぞれ中間体4.1又は4.2から調製した。

【 0 4 2 7】

【表 1 4】

表14

例	構造	名称	分析データ
13.2		1-(5-tert-ブチル -イソキサゾール-3- イル)-3-[4-(1- メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.53 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.98 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.61 (d, 2 H); 6.49 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.27 (s, 9 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 391.
13.3		1-[4-(4-メチル- ピペラジン-1-イル)-3-トリフルオロ メチル-フェニル] -3-[4-(1-メチル -1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.09 (s, 1 H); 8.98 (s, 1 H); 8.94 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.89 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.58 (dd, 1 H); 7.48 (d, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.75 - 2.82 (m, 4 H); 2.35 - 2.44 (m, 4 H); 2.20 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 510.
13.4		1-(5-tert-ブチル -2-フェニル-2H- ピラゾール-3-イル) -3-[4-(1-メチル -1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン- 4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.22 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.70 (d, 2 H); 7.57 (d, 2 H); 7.49 - 7.53 (m, 4 H); 7.35 - 7.43 (m, 1 H); 6.37 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.26 (s, 9 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 466.

10

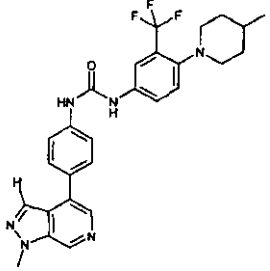
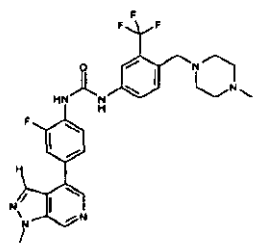
20

30

40

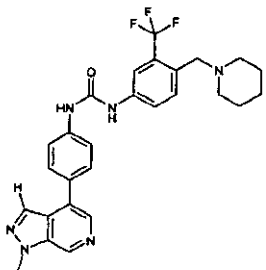
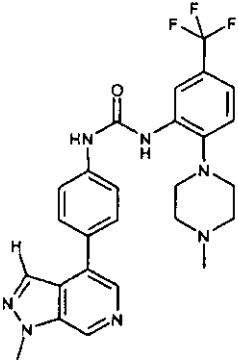
【表 15】

表15

例	構造	名称	分析データ
13.5		1-[4-(4-メチル- ピペリジン-1-イル)- 3-トリフルオロ メチル-フェニル]-3- [4-(1-メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.09 (s, 1 H); 8.95 (s, 1 H); 8.94 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.86 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.57 (dd, 1 H); 7.44 (d, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.78 - 2.85 (m, 2 H); 2.62 - 2.70 (m, 2 H); 1.59 - 1.63 (m, 2 H); 1.35 - 1.50 (m, 1 H); 1.15 - 1.29 (m, 2 H); 0.92 (d, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 509.
13.6		1-[2-フルオロ-4- (1-メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-[4-(4- メチル-ピペラジン -1-イルメチル)-3- トリフルオロメチル- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.47 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.82 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (t, 1 H); 7.97 (d, 1 H); 7.69 (dd, 1 H); 7.59 - 7.63 (m, 2 H); 7.53 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.50 (s, 2 H); 2.20 - 2.42 (m, 8 H); 2.12 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 542.

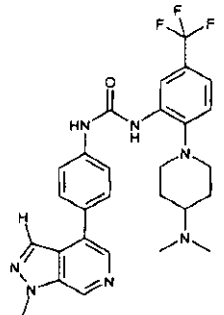
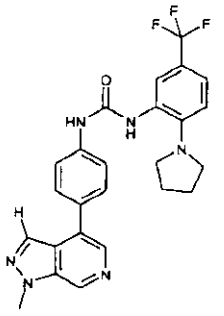
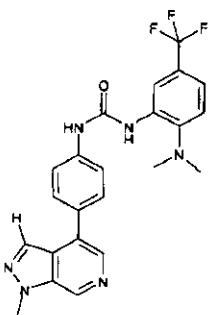
【表 16】

表16

例	構造	名称	分析データ
13.7		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-(4- ピペリジン-1-イル メチル-3- トリフルオロメチル -フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.13 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 9.05 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.00 (d, 1 H); 7.78 (d, 2 H); 7.59 - 7.69 (m, 4 H); 4.23 (s, 3 H); 3.51 (s, 2 H); 2.31 - 2.39 (m, 4 H); 1.47 - 1.57 (m, 4 H); 1.37 - 1.46 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 509.
13.8		1-[2-(4-メチル- ピペラジン-1-イル) -5-トリフルオロ メチル-フェニル]-3- [4-(1-メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.90 (s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.45 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 7.80 (d, 2 H); 7.72 (d, 2 H); 7.31 - 7.38 (m, 2 H); 4.24 (s, 3 H); 2.89 - 2.92 (m, 4 H); 2.62 - 2.67 (m, 4 H); 2.31 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 510.

【表 17】

表17

例	構造	名称	分析データ
13.9	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[2-(4-ジメチル アミノ-ピペリジン -1-イル)-5- トリフルオロメチル -フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 10.04 (s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.47 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.71 - 7.81 (m, 4 H); 7.30 - 7.37 (m, 2 H); 4.24 (s, 3 H); 3.10 - 3.14 (m, 2 H); 2.64 - 2.72 (m, 2 H); 2.33 - 2.45 (m, 1 H); 2.37 (s, 6 H); 1.82 - 2.00 (m, 4 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 538.
13.10		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-(2- ピロリジン-1-イル -5- トリフルオロ メチル-フェニル)- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.34 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.93 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.28 (dd, 1 H); 7.05 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.19 - 3.23 (m, 4 H); 1.88 - 1.93 (m, 4 H).
13.11		1-[2-ジメチル アミノ-5-トリフル オロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル -1 H-ピラゾロ [3, 4- c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.74 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.53 (s, 1 H); 8.50 (d, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.66 (d, 2 H); 7.32 (d, 1 H); 7.27 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.66 (s, 6 H).

10

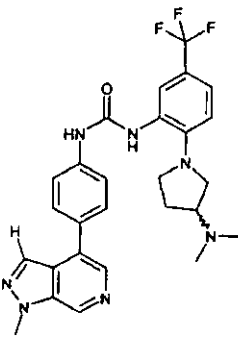
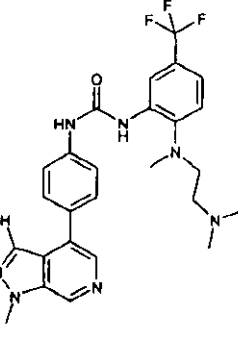
20

30

40

【表 18】

表18

例	構造	名称	分析データ
13.12	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[2-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.40 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.16 (HCO ₂ H シグナル); 8.06 (s, 1 H); 7.92 (d, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.68 (d, 2 H); 7.32 (dd, 1 H); 7.07 (d, 1 H); 4.22 (s, 3 H); 3.18 - 3.47 (m, 4 H); 2.76 - 2.84 (m, 1 H); 2.10 - 2.19 (m, 1 H); 1.76 - 1.85 (m, 1 H). MS (ESI-MS): [M+H] ⁺ = 524.
13.13	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-{2-[2-(ジメチルアミノ-エチル)-メチルアミノ]-5-トリフルオロメチルフェニル}-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 10.07 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 9.03 (s, 1 H); 8.53 (d, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.35 (HCO ₂ H シグナル); 8.31 (s, 1 H); 7.73 - 7.78 (m, 4 H); 7.41 (d, 1 H); 7.31 (dd, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 3.11 (t, 2 H); 2.70 (t, 2 H); 2.68 (s, 3 H); 2.35 (s, 6 H). MS (ESI-MS): [M+H] ⁺ = 512.

10

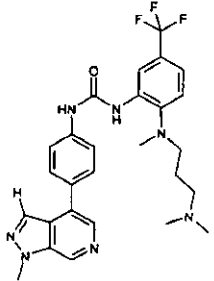
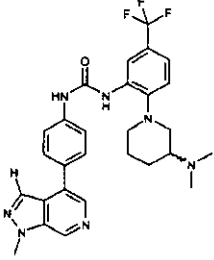
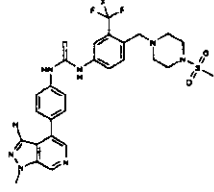
20

30

40

【表 19】

表19

例	構造	名称	分析データ
13.14		1-{2-[(3-ジメチル アミノ-プロピル)- メチル-アミノ]-5- トリフルオロ メチル-フェニル} -3-[4-(1-メチル -1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イ ル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.82 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.53 (s, 1 H); 8.50 (d, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.66 (d, 2 H); 7.35 (d, 1 H); 7.27 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.91 (t, 2 H); 2.64 (s, 3 H); 2.16 (t, 2 H); 2.02 (s, 6 H); 1.53 (quint., 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 526.
13.15		1 -[2-(3-ジメチル アミノ-ピペリジン -1 -イル)-5- トリフルオロ メチルフェニル] -3-[4-(1 -メチル -1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	MS (ESI-MS): [M+H] ⁺ = 538.
13.16		1 -[4-(4-メタン スルホニル-ピペラ ジン-1 -イル メチル)-3-トリ フルオロメチル- フェニル]-3-[4-(1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル) -フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.12 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.95 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.95 (s, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.55 - 7.65 (m, 4 H); 4.19 (s, 3 H); 3.55 (s, 2 H); 3.05 - 3.15 (m, 4 H); 2.85 (s, 3 H); 2.40 - 2.50 (DMSO シグナルによりオーバーラップする; 4H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 588.

10

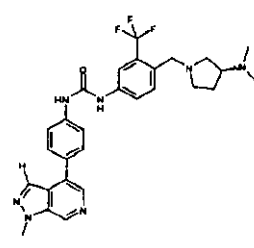
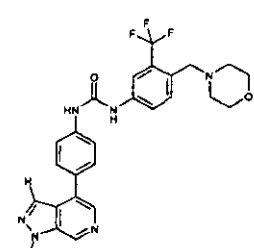
20

30

40

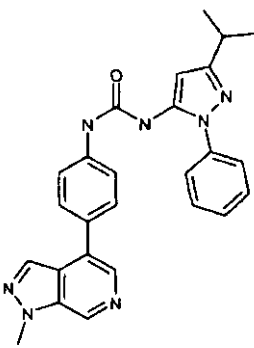
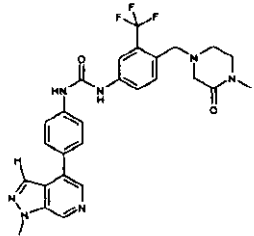
【表 20】

表20

例	構造	名称	分析データ
13.17	 <p>磷酸塩として単離</p>	1-[4-(3-ジメチル アミノ-ピロリジン-1 -イルメチル)-3- トリフルオロメチル- フェニル]-3-[4-(1- メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.58 (br. s, 1 H); 9.50 (br. s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.25 (br. s, HCO ₂ H signal); 7.96 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.61 (dd, 1 H); 7.57 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.61 (higher order q, 2 H); 2.87 - 2.93 (m, 1 H); 2.61 (dd, 1 H); 2.45 - 2.55 (overlap with DMSO signal; 2 H); 2.38 (dd, 1 H); 2.17 (s, 6 H); 1.83 - 1.91 (m, 1 H); 1.60 - 1.69 (m, 1 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 538.
13.18		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-[4- モルホリン-4-イル メチル- 3-トリフル オロメチル-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.09 (br. s, 2 H); 9.01 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.97 (d, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.62 (d, 1 H); 7.58 (dd, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.55 (t, 4 H); 3.51 (s, 2 H); 2.32 - 2.36 (m, 4 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 511.

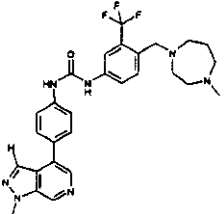
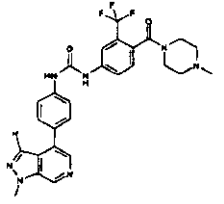
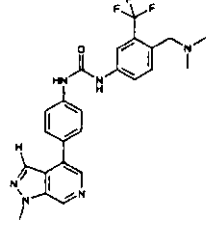
【表 2 1】

表21

例	構造	名称	分析データ
13.19		1 - (5-イソプロピル -2-フェニル-2H- ピラゾール-3-イル) -3- [4- (1 -メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-イル) - フェニル] -ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.21 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.28 (s, 1 H); 7.70 (d, 2 H); 7.57 (d, 2 H); 7.49 - 7.53 (m, 4 H); 7.33 - 7.43 (m, 1 H); 6.30 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.88 (sept, 1 H); 1.18 (d, 6 h). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 452.
13.20		1 - [4- (4-メチル-3- オキソ-ピペラジン-1 -イルメチル) -3- トリフルオロメチル- フェニル] -3- [4- (1 - メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4- イル) -フェニル] - ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.12 (s, 1 H); 9.08 (br. s, 1 H); 8.37 (br. s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.97 (s, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.57 - 7.62 (m, 2 H); 4.19 (s, 3 H); 3.58 (s, 2 H); 3.23 (t, 2 H); 2.97 (s, 2 H); 2.79 (s, 3 H); 2.60 (t, 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 438.

【表 2 2】

表22

例	構造	名称	分析データ
13.21		1-[4-(4-メチル- [1,4]ジアゼパン-1 -イルメチル)-3- トリフルオロ メチル-フェニル]- 3-[4-(1-メチル- 1H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.79 (br. s, 3 H); 9.70 (br. s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.97 (d, 1 H); 7.60 - 7.73 (m, 5 H); 4.18 (s, 3 H); 3.65 (s, 2 H); 3.37 - 3.43 (m, 2 H); 2.66 - 2.70 (m, 2 H); 2.58 - 2.64 (m, 4 H); 2.32 (s, 3 H); 1.72 (quint., 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 538.
13.22		1-[4-(4-メチル- ピペラジン-1- カルボニル)-3- トリフルオロ メチル-フェニル]- 3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.34 (br. s, 1 H); 9.18 (br. s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.08 (d, 1 H); 7.79 (d, 2 H); 7.67 - 7.71 (m, 3 H); 7.37 (d, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 3.55 - 3.71 (m, 2 H); 3.05 - 3.20 (m, 2 H); 2.13 - 2.46 (m, 4 H); 2.20 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 538.
13.23		1-(4-ジメチル アミノメチル-3- トリフルオロ メチル-フェニル)- 3-[4-(1-メチル -1 H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.15 (br. s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 7.99 (s, 1 H); 7.78 (d, 2 H); 7.68 (d, 2 H); 7.63 (m, 2 H); 4.23 (s, 3 H); 3.48 (s, 2 H); 2.19 (s, 6 H).

10

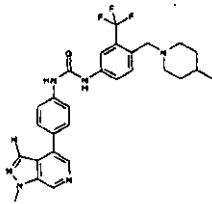
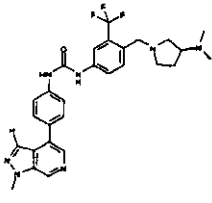
20

30

40

【表 2 3】

表23

例	構造	名称	分析データ
		-urea	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 469.
13.24		1-[4-(4-メチル- ピペリジン-1- イルメチル)-3- トリフルオロ メチル-フェニル]- 3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.14 (br. s, 2 H); 9.08 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 7.99 (d, 1 H); 7.78 (d, 2 H); 7.68 (d, 2 H); 7.59 - 7.68 (m, 2 H); 4.23 (s, 3 H); 3.52 (s, 2 H); 2.73 - 2.79 (m, 2 H); 1.92 - 2.01 (m, 2 H); 1.55 - 1.62 (m, 2 H); 1.30 - 1.43 (m, 1 H); 1.09 - 1.22 (m, 2 H); 0.90 (d, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 523.
13.25	 蟻酸塩として単離	(S)-1-[4-(3- ジメチルアミノ- ピロリジン-1- イルメチル)-3- トリフルオロ メチル-フェニル]- 3-[4-(1-メチル -1 H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.41 (br. s, 1 H); 9.33 (br. s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.19 (br. s, HCO ₂ H signal); 7.95 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.56 - 7.61 (m, 2 H); 4.19 (s, 3 H); 3.61 (higher order q, 2 H); 2.87 - 2.93 (m, 1 H); 2.61 (dd, 1 H); 2.45 - 2.55 (DMSO シグナルによりオーバ-ラップ する; 2H); 2.36 (dd, 1 H); 2.13 (s, 6 H); 1.82 - 1.90 (m, 1 H); 1.59 - 1.68 (m, 1 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 538.

10

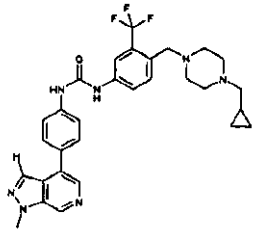
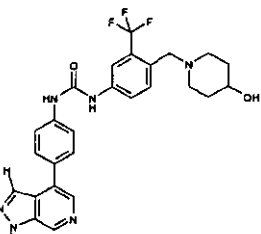
20

30

40

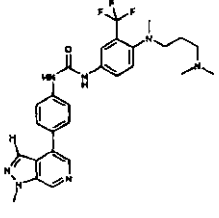
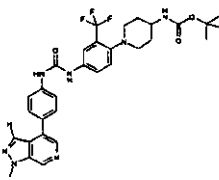
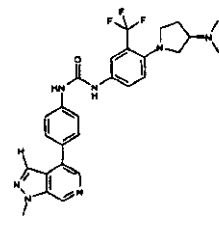
【表 2 4】

表24

例	構造	名称	分析データ
13.26		1-[4-(4-シクロ プロピルメチル- ピペラジン-1-イル メチル)-3-トリフル オロメチル-フェニル] -3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.25 (s, 1 H); 9.16 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.96 (d, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.56 - 7.61 (m, 2 H); 4.18 (s, 3 H); 3.51 (s, 2 H); 2.31 - 2.51 (m, 8H; DMSOシグナルによりオーバーラップ する); 2.19 (d, 2 H); 0.74 - 0.82 (m, 1 H); 0.40 - 0.44 (m, 2 H); 0.02 - 0.06 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 564.
13.27	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[4-(4-ヒドロキシ -ピペリジン-1-イル メチル)-3-トリフル オロメチル-フェニル] -3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.09 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 9.01 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.11 (s, 1 H); 7.95 (d, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.55 - 7.61 (m, 2 H); 4.52 (br., 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.48 (s, 2 H); 3.40 - 3.46 (m, 1 H); 2.59 - 2.65 (m, 2 H); 2.04 (t, 2 H); 1.65 - 1.71 (m, 2 H); 1.32 - 1.41 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+HCO ₂ H] ⁺ = 569.

【表 2 5】

表25

例	構造	名称	分析データ
13.28	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[4-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 526.
13.29		[1-(4-{3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレイド}-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミド酸 tert-ブチルエステル	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 610.
13.30	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.13 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 9.03 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.19 (s, 1 H; HCO ₂ H signal); 7.88 (d, 2 H); 7.76 (d, 2 H); 7.67 (d, 2 H); 7.57 (dd, 1 H); 7.30 (d, 1 H); 4.24 (s, 3); 3.09 - 3.23 (m, 4 H); 2.88 (quint., 1 H); 2.22 (s, 6 H); 2.03 - 2.13 (m, 1 H); 1.73 - 1.85 (m, 1 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 524.

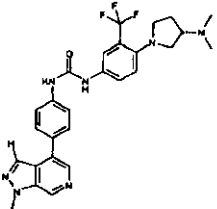
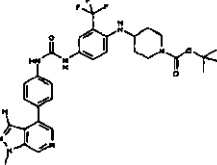
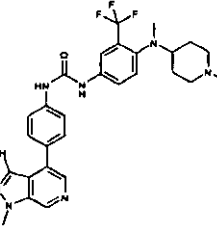
10

20

30

40

【表 26】

例	構造	名称	分析データ
13.31	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1 - [4- ((S) -3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1 -イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1 - メチル-1 H-ピラソロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.24 (s, 1 H); 9.19 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.23 (s, 1 H; HCO ₂ H signal); 7.89 (d, 2 H); 7.76 (d, 2 H); 7.68 (d, 2 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.32 (d, 1 H); 4.24 (s, 3); 3.08 - 3.27 (m, 4 H); 2.96 (quint., 1 H); 2.26 (s, 6 H); 2.03 - 2.14 (m, 1 H); 1.75 - 1.87 (m, 1 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 524.
13.32		4- (4- {3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラソロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレイド}-2- トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル エステル	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 610.
13.33		1 - {4- [メチル-(1 -メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-3-トリフルオロメチル-フェニル}-3-[4-(1 - メチル-1 H-ピラソロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 538.

10

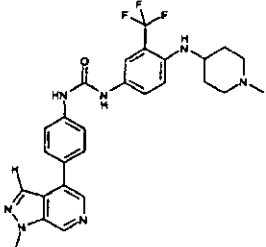
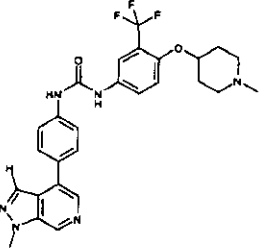
20

30

40

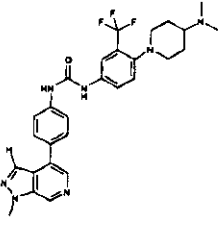
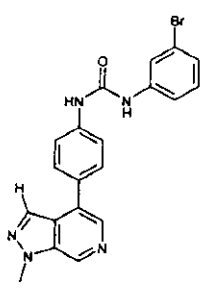
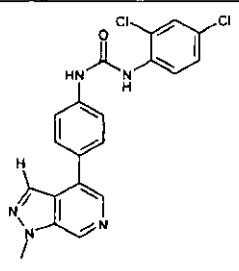
【表 2 7】

表27

例	構造	名称	分析データ
13.34	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[4-(1-メチル- ピペリジン-4-イル アミノ)-3-トリフル オロメチル-フェニル] -3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.23 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 9.00 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.20 (HCO ₂ H, s, 1 H); 7.70 (d, 2 H); 7.69 (d, 1 H); 7.63 (d, 2 H); 7.41 (dd, 1 H); 7.87 (d, 1 H); 4.33 (d, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.75 - 2.83 (m, 2 H); 2.22 - 2.29 (m, 2 H); 2.26 (s, 3 H); 1.85 - 1.93 (m, 2 H); 1.46 - 1.56 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 524.
13.35	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1-[4-(1-メチル- ピペリジン-4-イル オキシ)-3-トリフル オロメチル-フェニル] -3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.27 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.19 (HCO ₂ H, s, 1 H); 7.83 (d, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.56 (dd, 1 H); 7.23 (d, 1 H); 4.50 - 4.56 (m, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.56 - 2.63 (m, 2 H); 2.31 - 2.41 (m, 2 H); 2.23 (s, 3 H); 1.87 - 1.94 (m, 2 H); 1.64 - 1.72 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+HCO ₂ H] ⁺ = 569.

【表 28】

表28

例	構造	名称	分析データ
13.36	 <p>蟻酸塩として単離</p>	1 - [4- (4-ジメチル アミノ-ピペリジン -1 -イル) -3-トリ フルオロメチル- フェニル] -3- [4- (1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル) - フェニル] -ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.71 (s, 1 H); 9.66 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.27 (HCO ₂ H, s, 1 H); 7.91 (d, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.66 (d, 2 H); 7.62 (dd, 1 H); 7.44 (d, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.88 - 2.92 (m, 2 H); 2.70 (t, 2H) ; DMSOシグナルにより不明確に された1つのプロトン; 2.34 (s, 6H) ; 1.85 (br. d, 2 H); 1.47 - 1.56 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+HCO ₂ H] ⁺ = 538.
13.37		1 - (3-プロモ- フェニル) -3- [4- (1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル) - フェニル] -ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.14 (s, 1 H); 9.01 (s, 1 H); 8.97 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 7.89 (dt, 1 H); 7.78 (d, 2 H); 7.69 (d, 2 H); 7.36 (dt, 1 H); 7.27 (t, 1 H); 7.17 (dt, 1 H); 4.23 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 422/424 [Br アンソトープパターン].
13.38		1 - (2, 4-ジクロロ フェニル) -3- [4- (1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル) - フェニル] - ウレア	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 412/414 [Cl ₂ アンソトープパターン].

10

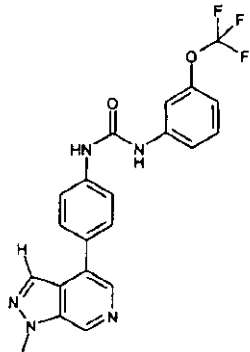
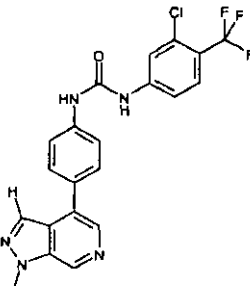
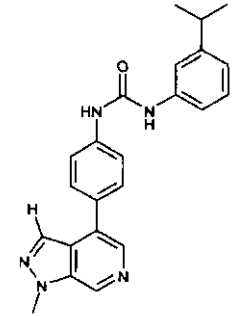
20

30

40

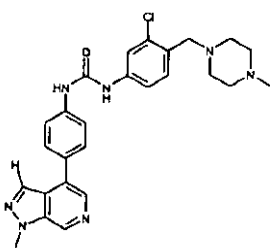
【表 2 9】

表29

例	構造	名称	分析データ
13.39		1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-3-(3- トリフルオロメトキシ -フェニル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.13 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 9.03 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 7.78 (d, 2 H); 7.73 (s, 1 H); 7.67 (d, 2 H); 7.43 (t, 1 H); 7.34 (d, 1 H); 6.97 (d, 1 H); 4.23 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 428.
13.40		1-(3-クロロ-4- トリフルオロメチル- フェニル)-3-[4-(1- メチル-1 H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 446.
13.41		1-(3-イソプロピル- フェニル)-3-[4-(1- メチル-1 H-ピラゾロ [3,4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.13 (s, 1 H); 8.88 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 7.76 (d, 2 H); 7.67 (d, 2 H); 7.36 (s, 1 H); 7.28 - 7.31 (m, 1 H); 7.21 (t, 1 H); 6.88 (d, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.86 (sept., 1 H); 1.22 (d, 6 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 386.

【表 3 0】

表30

例	構造	名称	分析データ
13.42		1-[3-クロロ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 490.

10

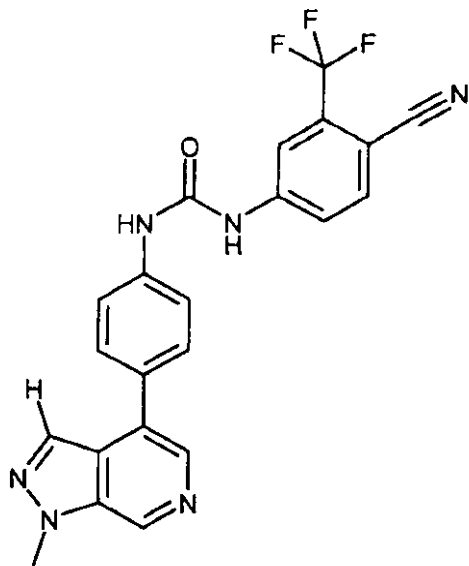
【 0 4 4 4】

例化合物14.1:

1-(4-シアノ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製:

20

【化 6 7】



30

40

【 0 4 4 5】

段階 1:

GP9に類似して、500mgの4-アミノ-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル(1当量)を、4.6mlのTHFに溶解し、そして0.35mlのN-メチルモルホリン(1.2当量)により処理した。得られる混合物を4℃に冷却し、そして0.35mlのクロロイソプロペニルホルメート(1.2当量)により処理し、そして攪拌を室温で5時間、続けた。反応混合物を水により急冷し、酢酸エチルにより抽出し、組合された有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー処理により、出発アニリンのモノ-及びビス-イソプロペニルカルバメートの1:1混合物787mgを得、これを、さらなる精製を伴わないで、続く転換に使用した。

50

【 0 4 4 6 】

段階 2 :

GP10に類似して、100mgの4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミン (中間体3.1 ; 0.45mmol、1 当量) を、3mlのTHFに溶解し、そして9 μ lのN - メチルピロリジン (0.09mmol、0.2当量) 及び段階 1 の生成物混合物362mgのより処理した。その反応混合物を、55 °Cで5時間、撹拌し、その後、反応混合物を真空下で濃縮し、そして残渣を分離用HPLCにより精製し、103mgの標的化合物 (0.24mmol、53 %の収率) を得た。

【 0 4 4 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.65 (s, 1 H); 9.26 (s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.20 (d, 1 H); 8.02 (d, 1 H); 7.73 - 7.79 (m, 3 H); 7.65 (d, 2 H); 4.19 (s, 3 H)。 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437$ 。

10

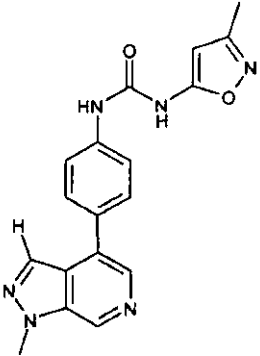
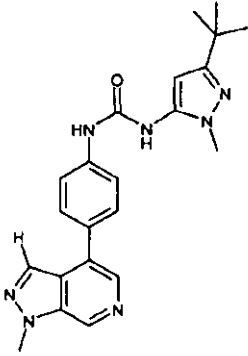
【 0 4 4 8 】

次の例化合物14.2~14.6を、GP9に類似して、それらのそれぞれのイソプロペニルカルバメートへの転換、及び例化合物14.1及びGP10に類似して、それぞれ中間体3.1又は3.2との続く反応により、それぞれのアニリン前駆体から調製した。

【 0 4 4 9 】

【表 3 1】

表31

例	構造	名称	分析データ
14.2		1-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 10.12 (br. s, 1 H); 9.10 (s, 1 H); 9.05 (br. s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 5.96 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.14 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 349.
14.3		1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.09 (s, 1 H); 9.07 (s, 1 H); 8.50 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 7.72 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 6.05 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 3.58 (s, 3 H); 1.19 (s, 9 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 404.

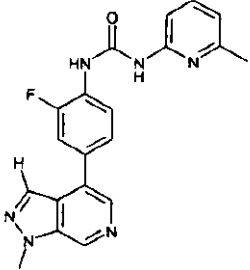
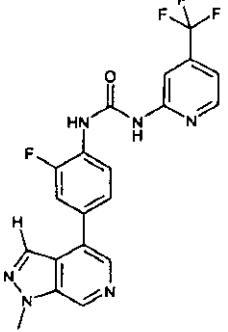
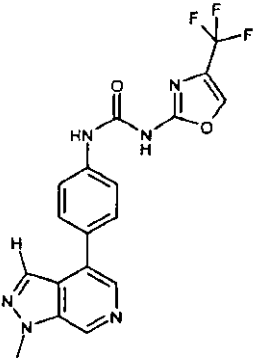
10

20

30

【表 3 2】

表32

例	構造	名称	分析データ
14.4		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 12.1 (br. s, 1 H); 9.93 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.47 (t, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.37 (s, 1 H); 7.73 (dd, 1 H); 7.62 - 7.67 (m, 2 H); 6.99 (br. d, 1 H); 6.89 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.45 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 377.
14.5		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 10.0 - 10.15 (br., 2 H); 9.13 (s, 1 H); 8.53 (dd, 1 H); 8.41 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 7.99 (s, 1 H); 7.73 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 7.36 (d, 1 H); 4.19 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 431.
14.6		1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル)-ウレア	¹ H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.71 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.46 (s, 1 H); 8.36 (s, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.66 (d, 2 H); 4.18 (s, 3 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 403.

【 0 4 5 1 】

例化合物15.1:

1-[2-(3-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチ

10

20

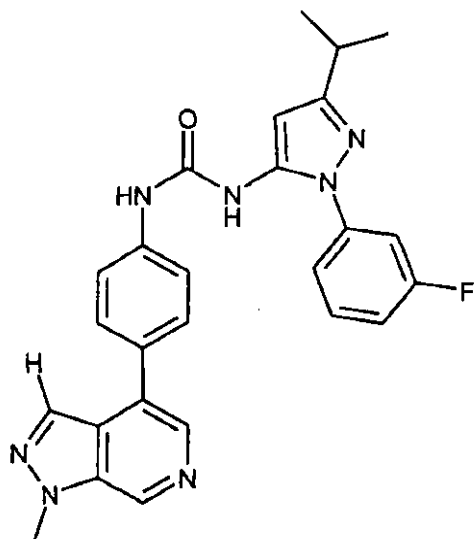
30

40

50

ル-1 H-ピラゾロ[3,4- c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製：

【化 6 8】



10

20

【 0 4 5 2】

GP8に類似して、70mgの4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニルアミン(中間体3.1; 0.31mmol、1当量)を、3.8mlのTHFに溶解し、そして1mlのピリジン(12.49mmol、40当量)及び106mgの[2-(3-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾロ-3-イル]-カルバミン酸フェニルエステル(0.31mmol、1当量; WO2007064872号又はWO2005110994号に記載する方法に類似して、フェニルクロロホルメートによる処理により、それぞれのアミノピラゾール前駆体から調製された)により処理した。反応混合物を、Biotage Initiator電子オープンにおいて100℃に15分間、加熱し、この後、反応混合物を真空下で濃縮し、そして残渣を粉碎により単離し、79mgの標的化合物(0.17mmol、54%の収率)を得た。

30

【 0 4 5 3】

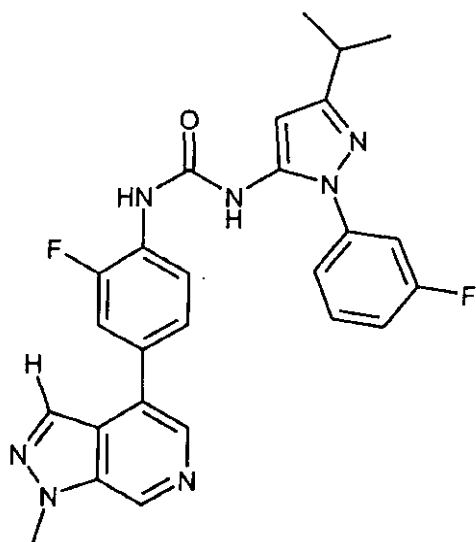
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 300 MHz): 9.28 (br. s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.60 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.55 - 7.62 (m, 1 H); 7.43 - 7.48 (m, 2 H); 7.23 - 7.30 (m, 1 H); 6.39 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.92 (sept., 1 H); 1.26 (d, 6 H)。MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$ 。

【 0 4 5 4】

例化合物15.2：

1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[2-(3-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレアの調製：

10



20

30

30

30

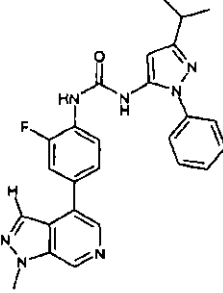
30

30

30

【表 3 3】

表33

例	構造	名称	分析データ
15.3		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3. 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(5-イソプロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.12 (s, 1 H); 9.11 (br. s, 1 H); 8.99 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.29 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.48 - 7.56 (m, 4 H); 7.37 - 7.45 (m, 1 H); 6.36 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.86 (sept., 1 H); 1.21 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 470.</p>

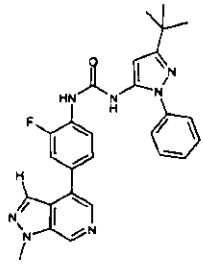
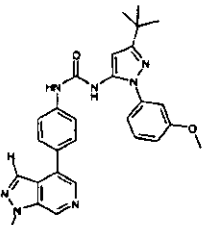
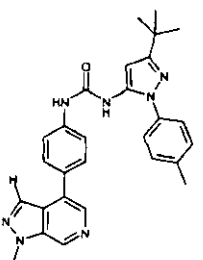
10

20

【 0 4 5 9 】

【表 3 4】

表34

例	構造	名称	分析データ
15.4		1 - (5-tert-ブチル -2-フェニル-2H- ピラゾール-3-イル)-3-[2-フルオロ- 4-(1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4-イル) -フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.12 (s, 1 H); 9.11 (br. s, 1 H); 8.92 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.49 - 7.55 (m, 4 H); 7.38 - 7.43 (m, 1 H); 6.41 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.26 (s, 9 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 484.
15.5		1-[5-tert-ブチル -2-(3-メトキシ フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1 -メチル -1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.33 (br. s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.50 (br. s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.63 (d, 2 H); 7.45 (t, 1 H); 7.10 - 7.15 (m 2 H); 7.00 (dd, 1 H); 6.42 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 3.83 (s, 3 H); 1.30 (s, 9 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 496.
15.6		1 - (5-tert-ブチル -2-p-トリル-2H- ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1 -メチル -1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン- 4- イル)-フェニル]- ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.28 (br. s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.45 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.43 (d, 2 H); 7.35 (d, 2 H); 6.39 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.39 (s, 3 H); 1.29 (s, 9 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 480.

10

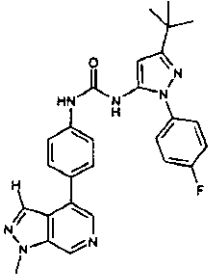
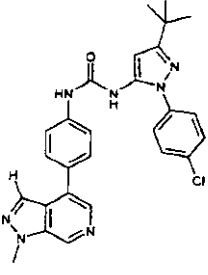
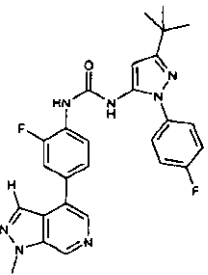
20

30

40

【表 3 5】

表35

例	構造	名称	分析データ
15.7		1-[5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.22 (br. s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.47 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.57 - 7.62 (m, 2 H); 7.39 (t, 2 H); 6.41 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 1.30 (s, 9 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 484.
15.8		1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.24 (br. s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.52 (br. s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.60 (s, 4 H); 6.42 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 1.30 (s, 9 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 500.
15.9		1-[5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.17 (s, 1 H); 9.10 (br., 1 H); 8.94 (br., 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.33 (t, 1 H); 7.72 (dd, 1 H); 7.55 - 7.65 (m, 3 H); 7.41 (t, 2 H); 6.44 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 1.30 (s, 9 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 502.

10

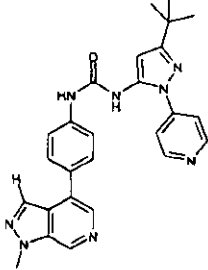
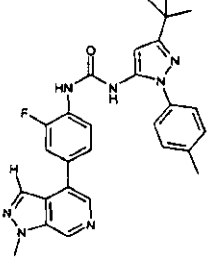
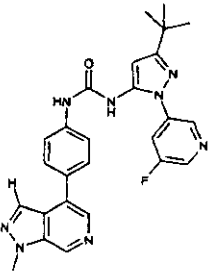
20

30

40

【表 3 6】

表36

例	構造	名称	分析データ
15.10		1-(5-tert-ブチル -2-ピリジン-4-イル -2H-ピラゾール-3- イル)-3-[4-(1- メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.31 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.69 (s, 1 H); 8.63 (d, 2 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.64 (d, 2 H); 7.59 (d, 2 H); 6.43 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.27 (s, 9 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 467.
15.11		1-(5-tert-ブチル -2-p-トチル-2H- ピラゾール-3-イル) -3-[2-フルオロ-4- (1-メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.16 (s, 1 H); 9.15 (br. s, 1 H); 8.90 (br. s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.35 (t, 1 H); 7.71 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 7.35 - 7.43 (m, 4 H); 6.43 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.40 (s, 3 H); 1.29 (s, 9 H). MS (ESI-MS): [M+H] ⁺ = 498.
15.12		1-[5-tert-ブチル -2-(5-フルオロ- ピリジン-3-イル) -2H-ピラゾール-3- イル]-3-[4-(1- メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.26 (s, 1 H); 9.09 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.65 (s, 1 H); 8.59 (d, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.98 (dt, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.57 (d, 2 H); 6.43 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.27 (s, 9 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 485.

10

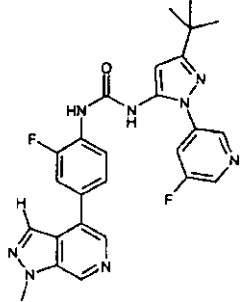
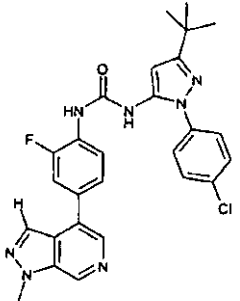
20

30

40

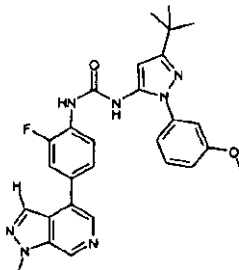
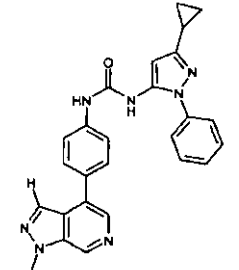
【表 3 7】

表37

例	構造	名称	分析データ
15.13		1-[5-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 400 MHz)</p> <p>9.13 (s, 1 H); 9.11 (br. s, 1 H); 9.02 (br. s, 1 H); 8.70 (s, 1 H); 8.62 (d, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.22 (t, 1 H); 8.00 (dt, 1 H); 7.68 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 6.46 (s, 1 H); 4.19 (s, 1 H); 1.27 (s, 9 H).</p> <p>MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 503.</p>
15.14		1-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.12 (s, 1 H); 9.08 (d, 1 H); 8.91 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.27 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.52 - 7.61 (m, 5 H); 6.40 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 1.25 (s, 9 H).</p> <p>MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 518/520 (Cl アンソートパターン).</p>

【表 3 8】

表38

例	構造	名称	分析データ
15.15		1 - [5-tert-ブチル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロフェニル]-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 400 MHz)</p> <p>9.14 (br. s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.90 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.19 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.43 (t, 1 H); 7.05 - 7.09 (m, 2 H); 6.98 (ddd, 1 H); 6.40 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 1.25 (s, 9 H).</p> <p>MS (MS-ESI): [M+H]⁺ = 514.</p>
15.16		1 - [5-シクロプロピル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.18 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 8.33 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.77 (d, 2 H); 7.57 (d, 2 H); 7.47 - 7.51 (m, 4 H); 7.35 - 7.42 (m, 1 H); 6.17 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.82 - 1.90 (m, 1 H); 0.83 - 0.89 (m, 2 H); 0.64 - 0.70 (m, 2 H).</p> <p>MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 450.</p>

10

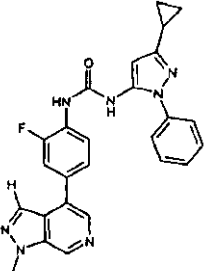
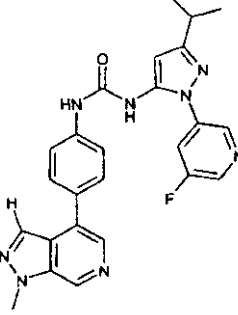
20

30

40

【表 3 9】

表39

例	構造	名称	分析データ
15.17		1 - (5-シクロプロピル -2-フェニル-2H- ピラゾール-3-イル) -3- [2-フルオロ-4- (1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4-イル) - フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.12 (s, 1 H); 9.10 (br. s, 1 H); 8.92 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.28 (t, 1 H); 7.66 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.47 - 7.55 (m, 4 H); 7.37 - 7.43 (m, 1 H); 6.20 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 1.81 - 1.90 (m, 1 H); 0.83 - 0.89 (m, 2 H); 0.64 - 0.69 (m, 2 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 468.
15.18		1 - [2- (5-フルオロ- ピリジン-3-イル) -5- イソプロピル-2H- ピラゾール-3-イル] -3- [4- (1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル) - フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.28 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.75 (s, 1 H); 8.71 (s, 1 H); 8.65 (d, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.03 (dt, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 6.43 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.94 (sept., 1 H); 1.26 (d, 6 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 471.

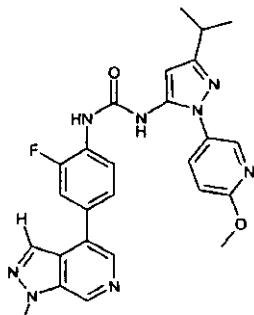
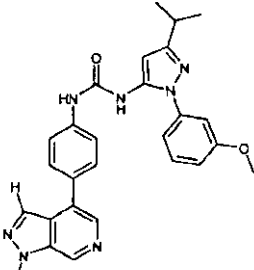
【表 4 0】

表40

例	構造	名称	分析データ
15.19		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.17 (s, 1 H); 9.14 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.74 (s, 1 H); 8.67 (d, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.27 (t, 1 H); 8.05 (dt, 1 H); 7.73 (dd, 1 H); 7.61 - 7.67 (m, 1 H); 6.47 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.93 (sept., 1 H); 1.26 (d, 6 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 489.
15.20		1-[5-(1-イソプロピル-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.20 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.53 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (d, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.88 (dd, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.01 (d, 1 H); 6.37 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.91 (sept., 1 H); 1.25 (d, 6 H). MS (LC-MS): [M+H] ⁺ = 483.

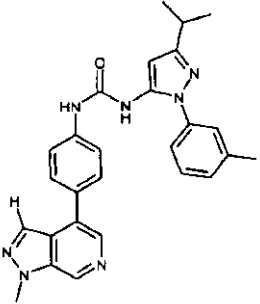
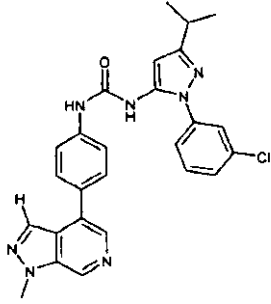
【表 4 1】

表41

例	構造	名称	分析データ
15.21		1 - [2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-イソプロピル-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.17 (s, 1 H); 9.09 (br s, 1 H); 8.99 (br. s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.31 - 8.36 (m, 2 H); 7.88 (dd, 1 H); 7.72 (dd, 2 H); 7.64 (dd, 2 H); 7.02 (d, 1 H); 6.40 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 3.94 (s, 3 H); 2.90 (sept., 1 H); 1.25 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 501.</p>
15.22		1 - [5-イソプロピル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.32 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.45 (t, 1 H); 7.10 - 7.15 (m, 2 H); 7.00 (dd, 1 H); 6.38 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 2.91 (sept, 1 H); 1.25 (d, 6 H).</p> <p>MS (MS-ESI): [M+H]⁺ = 482.</p>

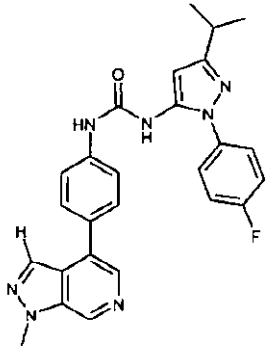
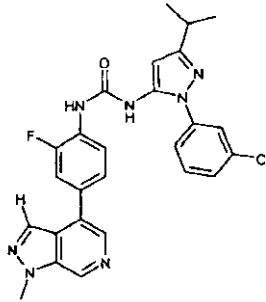
【表 4 2】

表42

例	構造	名称	分析データ
15.23		1 - (5-イソプロピル -2-m-トリル-2H- ピラゾール-3-イル) -3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン- 4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.29 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 7.44 (t, 1 H); 7.37 (s, 1 H); 7.34 (d, 1 H); 7.25 (d, 1 H); 6.37 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.90 (sept, 1 H); 2.40 (s, 3 H); 1.25 (d, 6 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 466.
15.24		1 - [2- (3-クロロ- フェニル) -5- イソプロピル-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[4-(1 -メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.28 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.60 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.65 (s, 1 H); 7.62 (d, 2 H); 7.56 - 7.58 (m, 2 H); 7.45 - 7.51 (m, 1 H); 6.38 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.92 (sept, 1 H); 1.26 (d, 6 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 486.

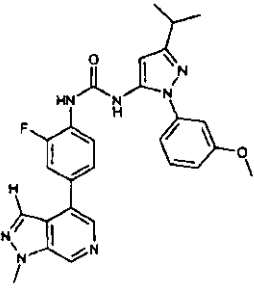
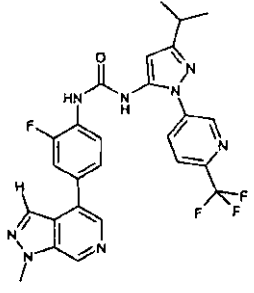
【表 4 3】

表43

例	構造	名称	分析データ
15.25		1 - [2- (4-フルオロ-フェニル) -5-イソ プロピル-2H- ピラゾール-3-イル] -3- [4- (1 -メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4-イル) - フェニル] -ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.23 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.51 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.57 - 7.64 (m, 4 H); 7.39 (t, 2 H); 6.36 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.91 (sept, 1 H); 1.25 (d, 6 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 470.
15.26		1 - [2- (3-クロロ-フェニル) -5-イソ プロピル-2H- ピラゾール-3-イル] -3- [2-フルオロ-4- (1 -メチル-1 H- ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル) - フェニル] -ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.12 (s, 1 H); 9.10 (d, 1 H); 8.97 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.25 (t, 1 H); 7.68 (dd, 1 H); 7.45 - 7.60 (m, 4 H); 6.37 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.87 (sept, 1 H); 1.21 (d, 6 H). MS (MS-ESI): [M+H] ⁺ = 504/506 (Cl アンソトープパターン).

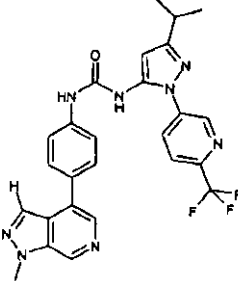
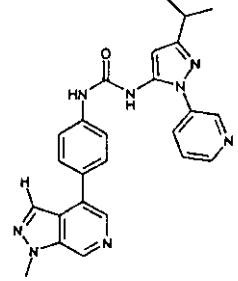
【表 4 4】

表44

例	構造	名称	分析データ
15.27		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-イソプロピル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 400 MHz)</p> <p>9.15 (d, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.93 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.29 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.60 (dd, 1 H); 7.42 (t, 1 H); 7.05 - 7.08 (m, 2 H); 6.97 (m, 2 H); 6.36 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.79 (s, 3 H); 2.86 (sept, 1 H); 1.21 (d, 6 H).</p> <p>MS (MS-ESI): [M+H]⁺ = 504.</p>
15.28		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5-イソプロピル-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.18 (s, 1 H); 9.15 (br, 2 H); 9.06 (d, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.32 (dd, 1 H); 8.27 (t, 1 H); 8.12 (d, 1 H); 7.74 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 4.24 (s, 3 H); 2.96 (sept, 1 H); 1.27 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 539.</p>

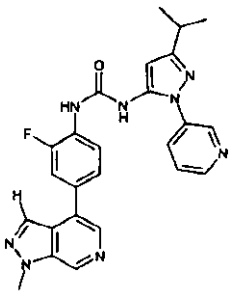
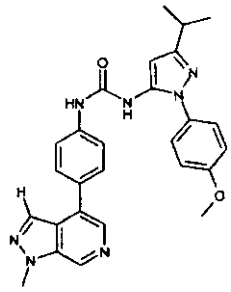
【表 4 5】

表45

例	構造	名称	分析データ
15.29		1 - [5- (イソプロピル -2- (6-トリフルオロ メチル-ピリジン-3- イル) -2H-ピラゾール -3-イル) -3- [4- (1- メチル- 1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4- イル) -フェニル] - ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.31 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 9.06 (d, 1 H); 8.80 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.31 (dd, 1 H); 8.10 (d, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 6.47 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.96 (sept, 1 H); 1.28 (d, 6 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 521.
15.30		1 - (5-イソプロピル -2-ピリジン-3-イル -2H-ピラゾール-3- イル) -3- [4- (1 - メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4- c] ピリジン-4- イル) -フェニル] - ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.28 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.81 (d, 1 H); 8.67 (s, 1 H); 8.61 (dd, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.01 (ddd, 1 H); 7.75 (d, 2 H); 7.61 (d, 2 H); 7.60 (dd, 1 H); 6.41 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.93 (sept, 1 H); 1.27 (d, 6 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 453.

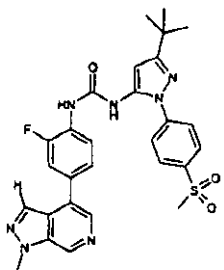
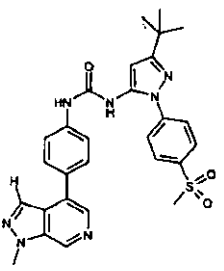
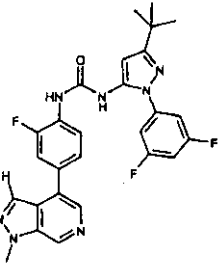
【表 4 6】

表46

例	構造	名称	分析データ
15.31		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(5-イソプロピル-2-ピリジン-3-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.17 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 9.05 (s, 1 H); 8.81 (d, 1 H); 8.64 (dd, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.30 (t, 1 H); 8.02 (ddd, 1 H); 7.72 (dd, 1 H); 7.59 - 7.62 (m, 2 H); 6.44 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 2.93 (sept, 1 H); 1.26 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 471.</p>
15.32		1-[5-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>1H-NMR: (DMSO, 400 MHz)</p> <p>9.22 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.70 (d, 2 H); 7.57 (d, 2 H); 7.40 (d, 2 H); 7.06 (d, 2 H); 6.29 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 3.78 (s, 3 H); 2.85 (sept, 1 H); 1.20 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 482.</p>

【表 4 7】

表47

例	構造	名称	分析データ
15.33		1-[5-tert-ブチル-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>¹H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.17 (s, 1 H); 9.15 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.31 (t, 1 H); 8.09 (d, 2 H); 7.87 (d, 2 H); 7.73 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 6.51 (s, 1 H); 4.24 (s, 3 H); 3.27 (s, 3 H); 1.32 (s, 9 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 562.</p>
15.34		1-[5-tert-ブチル-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>¹H-NMR: (DMSO, 400 MHz)</p> <p>9.28 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.68 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 8.03 (d, 2 H); 7.83 (d, 2 H); 7.71 (d, 2 H); 7.59 (d, 2 H); 6.43 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 3.24 (s, 3 H); 1.27 (s, 9 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 544.</p>
15.35		1-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>¹H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.17 (br. s, 2 H); 9.01 (br. s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.28 (t, 1 H); 7.73 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 7.29 - 7.43 (m, 3 H); 6.48 (s, 1 H); 4.24 (s, 3 H); 1.30 (s, 9 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 520.</p>

10

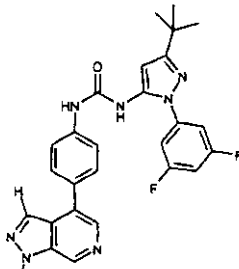
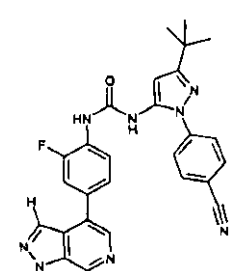
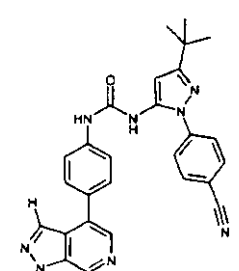
20

30

40

【表 4 8】

表48

例	構造	名称	分析データ
15.36		1-[5-tert-ブチル -2-(3,5-ジフルオロ フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[4-(1-メチル -1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.31 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.61 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.59 (d, 2 H); 7.23 - 7.36 (m, 3 H); 6.40 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.26 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 502.
15.37		1-[5-tert-ブチル -2-(4-シアノ- フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[2-フルオロ-4- (1-メチル-1H- ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.17 (s, 1 H); 9.15 (s, 1 H); 9.07 (s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.28 (t, 1 H); 8.03 (d, 2 H); 7.82 (d, 2 H); 7.74 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 6.49 (s, 1 H); 4.24 (s, 3 H); 1.31 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 509.
15.38		1-[5-tert-ブチル -2-(4-シアノ- フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[4-(1-メチル -1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-4- イル)-フェニル]- ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.33 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.70 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.01 (d, 2 H); 7.83 (d, 2 H); 7.75 (d, 2 H); 7.62 (d, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 4.22 (s, 3 H); 1.31 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 491.

10

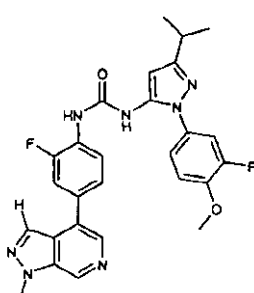
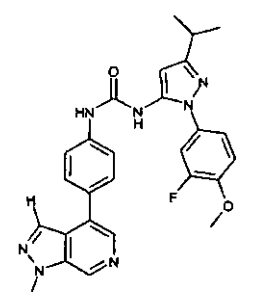
20

30

40

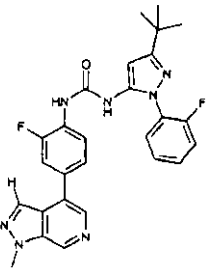
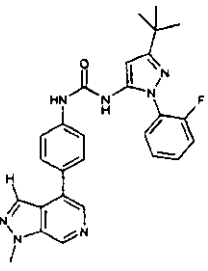
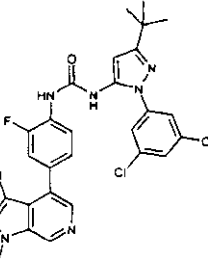
【表 4 9】

表49

例	構造	名称	分析データ
15.39		1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>¹H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.17 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 8.91 (s, 1 H); 8.43 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.33 (t, 1 H); 7.72 (dd, 1 H); 7.64 (dd, 1 H); 7.44 - 7.49 (m, 1 H); 7.29 - 7.38 (m, 2 H); 6.38 (s, 1 H); 4.23 (s, 3 H); 3.92 (s, 3 H); 2.89 (sept., 1 H); 1.24 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 518.</p>
15.40		1-[2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	<p>¹H-NMR: (DMSO, 300 MHz)</p> <p>9.20 (br. s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.43 (br. s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.58 (d, 2 H); 7.42 (dd, 1 H); 7.25 - 7.33 (m, 2 H); 6.30 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H); 2.85 (sept., 1 H); 1.20 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS-ESI): [M+H]⁺ = 500.</p>

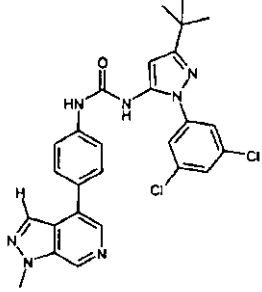
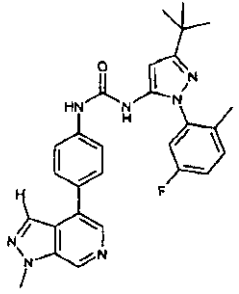
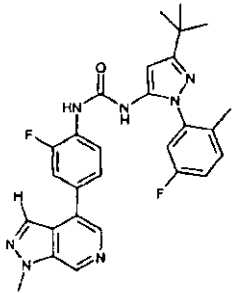
【表 5 0】

表50

例	構造	名称	分析データ
15.41		1-[5-tert-ブチル-2-(2-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.12 (s, 1 H); 9.03 (br. s, 1 H); 8.88 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.31 (t, 1 H); 7.66 (dd, 1 H); 7.53 - 7.61 (m, 3 H); 7.48 (dt, 1 H); 7.38 (t, 1 H); 6.41 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 1.24 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 502.
15.42		1-[5-tert-ブチル-2-(2-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.10 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.44 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.70 (d, 2 H); 7.51 - 7.60 (m, 4 H); 7.46 (t, 1 H); 7.35 (t, 1 H); 6.38 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 1.24 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 484.
15.43		1-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.13 (br. s, 2 H); 9.97 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.20 (t, 1 H); 7.69 (dd, 1 H); 7.63 (s, 3 H); 7.59 (dd, 1 H); 6.43 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 1.26 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 552/554 (Cl ₂ アンソートパターン).

【表 5 1】

表51

例	構造	名称	分析データ
15.44		1-[5-tert-ブチル -2-(3,5-ジクロロ フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.28 (br. s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.59 (br. s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.30 (s, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.56 - 7.64 (m, 5 H); 6.39 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.26 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 534/536 (Cl ₂ アンソトープパターン).
15.45		1-[5-tert-ブチル -2-(5-フルオロ-2- メチル-フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 400 MHz) 9.10 (s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.74 (d, 2 H); 7.55 (d, 2 H); 7.41 - 7.46 (m, 1 H); 7.27 - 7.31 (m, 2 H); 6.36 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 1.96 (s, 3 H); 1.24 (s, 9 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 498.
15.46		1-[5-tert-ブチル-2- (5-フルオロ-2-メチル -フェニル)-2H- ピラゾール-3-イル] -3-[2-フルオロ-4- (1-メチル-1 H- ピラゾロ[3,4-c] ピリジン-4-イル)- フェニル]-ウレア	MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 516.

10

20

30

40

【表 5 2】

表52

例	構造	名称	分析データ
15.47		1-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 502.
15.48		1-[2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレア	1H-NMR: (DMSO, 300 MHz) 9.22 (br. s, 1 H); 9.08 (s, 1 H); 8.49 (br. s, 1 H); 8.34 (s, 1 H); 8.29 (s, 1 H); 7.71 (d, 2 H); 7.57 (d, 2 H); 7.26 - 7.43 (m, 3 H); 6.32 (s, 1 H); 4.18 (s, 3 H); 2.86 (sept., 1 H); 2.26 (s, 3 H); 1.20 (d, 6 H). MS (LC-MS-ESI): [M+H] ⁺ = 484.

10

20

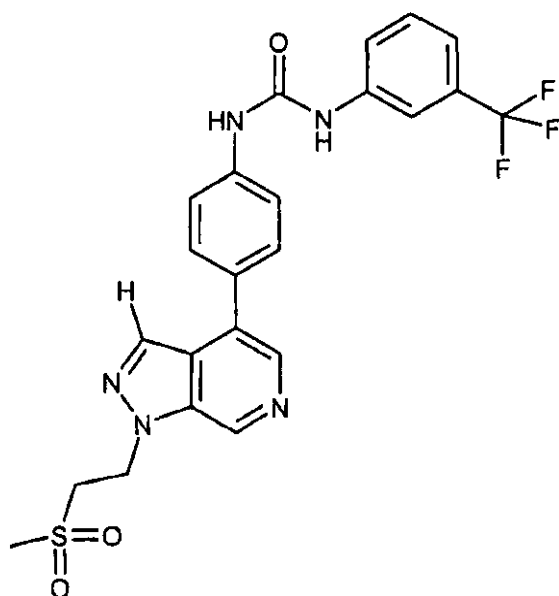
30

【 0 4 7 8 】

例化合物16.1 :

1 - { 4 - [1 - (2 - メタンシルホニル - エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル] - フェニル } - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレアの調製 :

【化 7 0】



10

20

【 0 4 7 9】

GP3に類似して、66mgの4 - ブロモ - 1 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン (中間体2.7、0.22mモル、1 当量)、132mgの1 - [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) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレア (0.33mモル、1.5当量) 及び15 mgのPd(PPh₃)₄ (0.013mモル、6モル %) を、Biotage マイクロ波バイアル中に計量し、そして蓋をした。1.0mlのトルエン、1.0mlのエタノール及び1 MのNa₂CO₃水溶液 (0.42ml、0 . 42mモル、1.9当量) を注射器により連続的に添加した。得られる混合物を、予備攪拌し (10秒)、そして続いて、Biotage Initiator (商標) マイクロ波反応器において120 に 15分間 (固定された保持時間) 加熱した。反応混合物を、DCMにより希釈し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。分離用HPLC精製により、24mgの純粋な標的化合物を、追加の不純画分と共に得た。

30

【 0 4 8 0】

¹H-NMR (DMSO, 300 MHz): 9.16 (s, 1 H); 9.13 (s, 1 H); 9.05 (s, 1 H); 8.40 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.00 (s, 1 H); 7.73 (d, 2 H); 7.65 (d, 2 H); 7.58 (d, 1 H); 7.49 (t, 1 H); 7.29 (d, 1 H); 4.98 (t, 2 H); 3.81 (t, 2 H); 2.95 (s, 3 H)。MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 504。

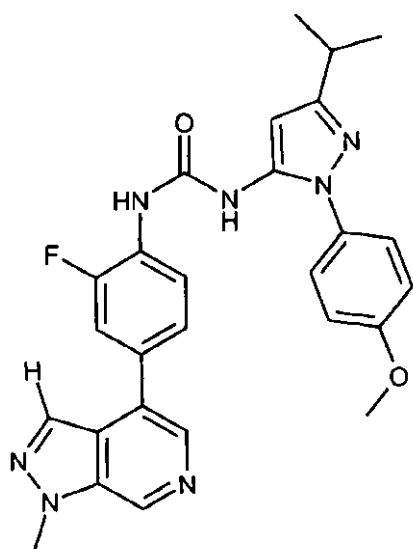
【 0 4 8 1】

例化合物16.2 :

1 - [2-フルオロ-4-(1 - メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[5 - イソプロピル-2-(4- メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-ウレアの調製 :

40

【化 7 1】



10

【 0 4 8 2】

20

GP 8 に類似して、130mgの[2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3 , 4 - c]ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - カルバミン酸フェニルエステル (中間体5.1 ; 0.36mモル、1.1当量)、69mgの 5 - イソプロピル - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (0.3mモル、1当量) を、4mlのTHFに溶解し、そして0.97mlのピリジン (12mモル、40当量) により処理した。反応混合物を、Biotage Initiator (商標) 電子オープンにおいて120 に 4 5 分間加熱し、その後、反応混合物を、真空下で濃縮し、そして粉碎により単離し、77mgの純粋な標的化合物 (0.16mモル、52%の収率) を得た。追加の不純画分と共に得た。反応混合物を、真空下で濃縮し、そして標的化合物を、分離用HPLC精製により単離した。

【 0 4 8 3】

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO; 400 MHz): 9.12 (s, 1 H); 9.11 (br. s, 1 H); 8.84 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.31 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.39 (d, 2 H); 7.07 (d, 2 H); 6.32 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 3.80 (s, 3 H); 2.84 (sept, 1 H); 1.20 (d, 6 H)。 MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$ 。

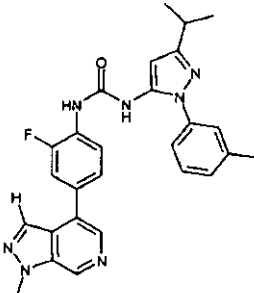
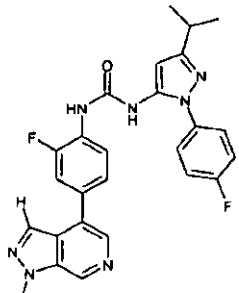
【 0 4 8 4】

次の例化合物16.3~16.4を、例化合物16.2及びGP8に類似して、それぞれの (ヘテロ) アリールアミンによる処理により、中間体5.1から調製した。

【 0 4 8 5】

【表 5 3】

表53

例	構造	名称	分析データ
16.3		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-(5-イソプロピル-2-メトリル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア	<p>¹H-NMR: (DMSO, 400 MHz)</p> <p>9.12 (br. s, 2 H); 8.91 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.29 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 2 H); 7.40 (t, 1 H); 7.32 (s, 1 H); 7.30 (d, 1 H); 7.22 (d, 1 H); 6.35 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.86 (sept., 1 H); 2.36 (s, 3 H); 1.20 (d, 6 H).</p> <p>MS (LC-MS): [M+H]⁺ = 484.</p>
16.4		1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[2-(4-フルオロ-フェニル)-5-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-ウレア	<p>¹H-NMR: (d₆-DMSO; 400 MHz)</p> <p>9.12 (s, 1 H); 9.08 (br. s, 1 H); 8.90 (br. s, 1 H); 8.38 (s, 1 H); 8.35 (s, 1 H); 8.28 (t, 1 H); 7.67 (dd, 1 H); 7.59 (dd, 1 H); 7.51 - 7.57 (m, 2 H); 7.36 (t, 2 H); 6.35 (s, 1 H); 4.19 (s, 3 H); 2.86 (sept, 1 H); 1.20 (d, 6 H).</p> <p>MS (ESI): [M+H]⁺ = 500.</p>

【 0 4 8 6 】

例化合物16.5 :

1-[4-(1-メチル-1 H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-3-[4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-ウレアの調製 :

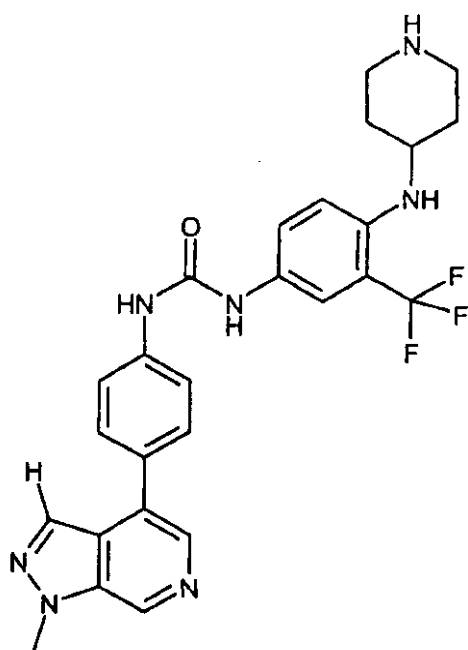
10

20

30

40

【化 7 2】



10

20

【 0 4 8 7 】

113mgの4 - (4 - { 3 - [4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - フェニル] - ウレイド } - 2 - トリフルオロ - メチル - フェニルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (例化合物13.32 ; 0.19mモル、 1 当量) を、 1mlのDCMに溶解し、そして0.46mlの4NのHCl / ジオキサン溶液により処理した。得られる混合物を、室温で一晩、撹拌し、そして沈殿物を濾過した。HPLC精製により、66mg (64%の収率) の標的化合物 (そのホルメート塩として) を得た。

【 0 4 8 8 】

30

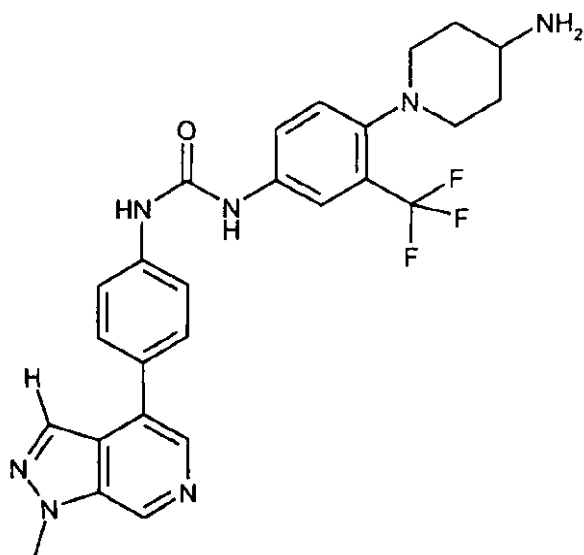
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz): 9.82 (s, 1 H); 9.62 (s, 1 H); 9.12 (s, 1 H); 8.42 (s, 1 H); 8.39 (s, 1 H); 8.35 (HCO₂H signal); 7.68 - 7.76 (m, 5 H); 7.51 (dd, 1 H); 6.95 (d, 1 H); 4.41 (d, 1 H); 4.21 (s, 3 H); 3.52 - 3.62 (m, 2 H); 3.02 - 3.20 (m, 3 H); 2.77 - 2.88 (m, 2 H); 1.94 - 2.04 (m, 2 H); 1.42 - 1.56 (m, 2 H)。MS (LC-MS): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510$ 。

【 0 4 8 9 】

例化合物16.6 :

1-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-トリフルオロメチル-フェニル]-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)-フェニル]-ウレアの調製 :

【化 7 3】



10

【 0 4 9 0 】

20

例化合物16.5に類似して、室温での4NのHCl/ジオキサンによる中間体13.28の処理により、HPLC精製の後、所望する標的化合物を得た。

MS (LC-MS): $[M+H]^+ = 510$ 。

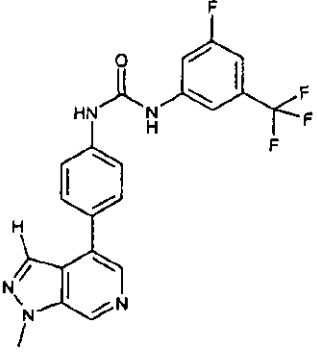
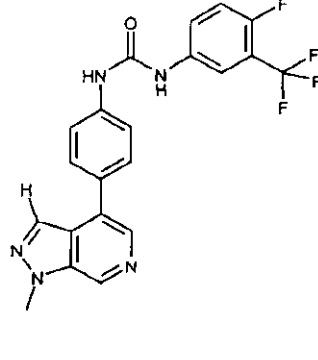
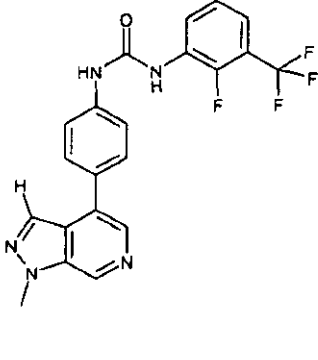
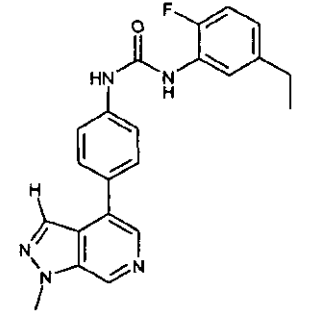
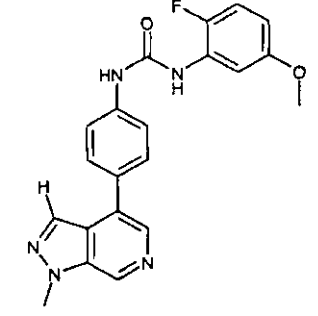
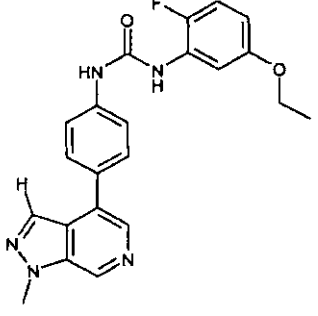
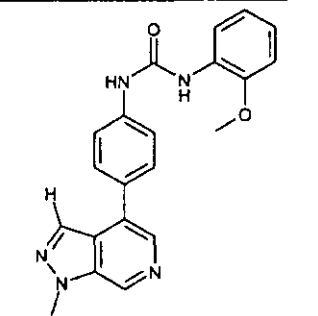
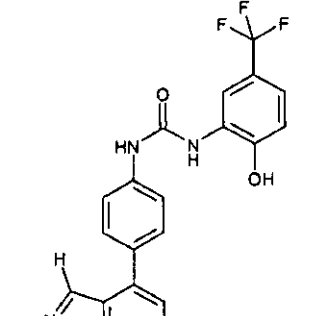
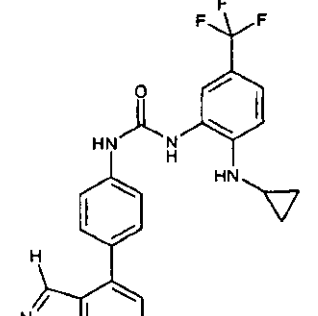
【 0 4 9 1 】

次の例化合物は、本発明の一般的記載及び/又は上記に与えられる、例示される方法に類似して、又は当業者に知られている標準の転換により例化合物又は中間体から入手できる。

【 0 4 9 2 】

【表 5 4】

表54

		
例 17.1	例 17.2	例 17.3
		
例 17.4	例 17.5	例 17.6
		
例 17.7	例 17.8	例 17.9

10

20

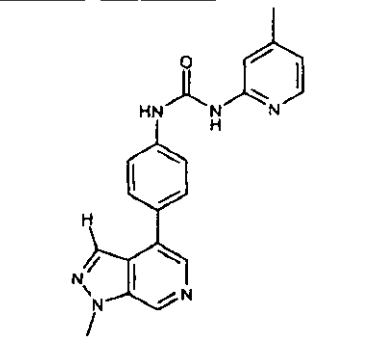
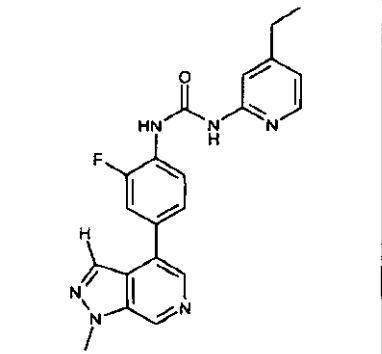
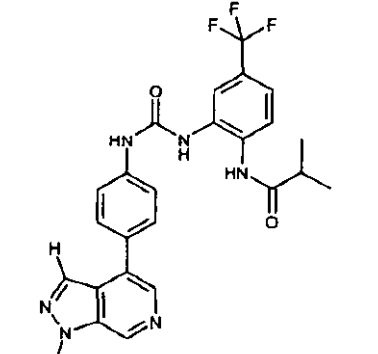
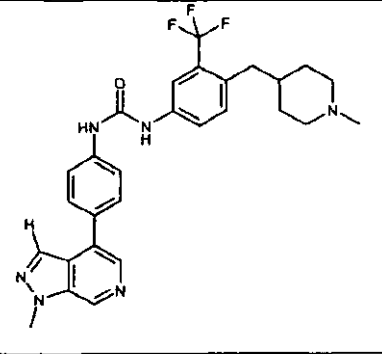
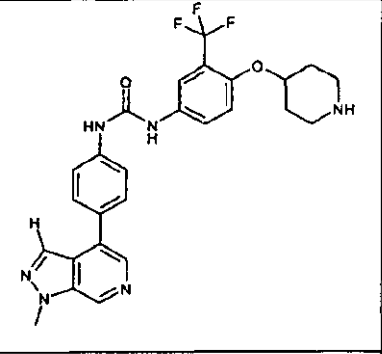
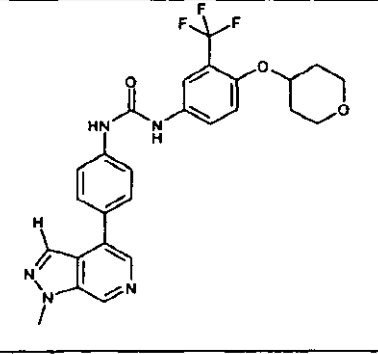
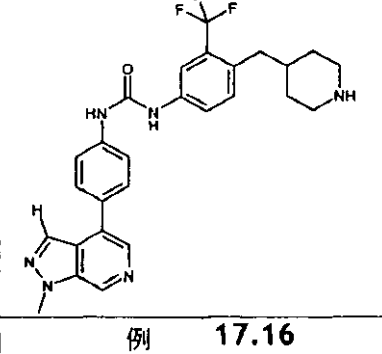
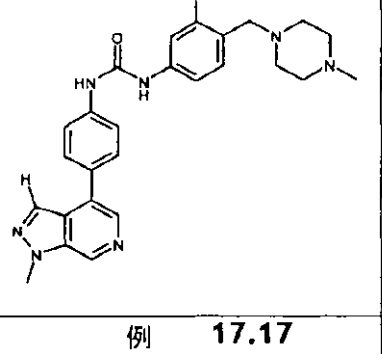
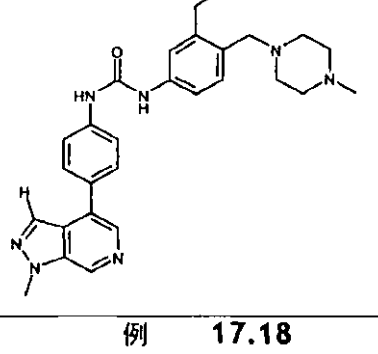
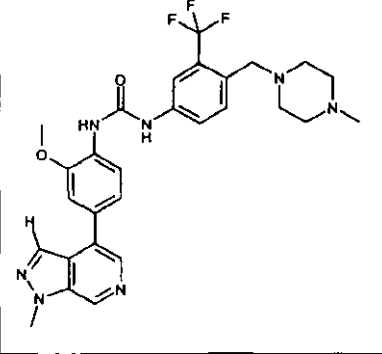
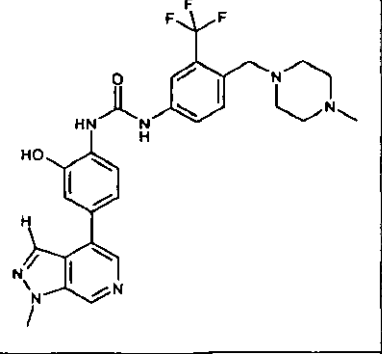
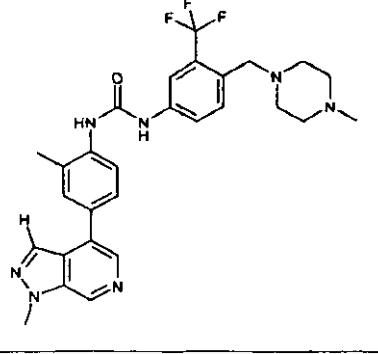
30

【 0 4 9 3 】

40

【表 5 5】

表55

		
例 17.10	例 17.11	例 17.12
		
例 17.13	例 17.14	例 17.15
		
例 17.16	例 17.17	例 17.18
		
例 17.19	例 17.20	例 17.21

10

20

30

40

【表 5 6】

表56

例 17.22	例 17.23	例 17.24
例 17.25	例 17.26	例 17.27
例 17.28	例 17.29	例 17.30

10

20

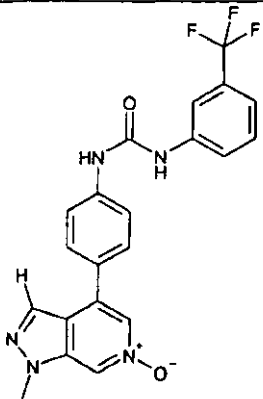
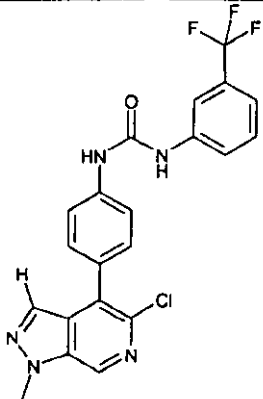
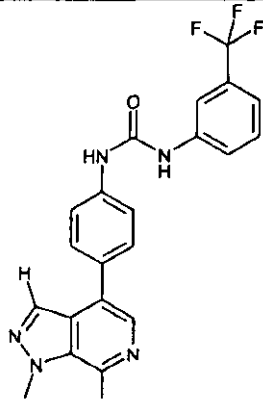
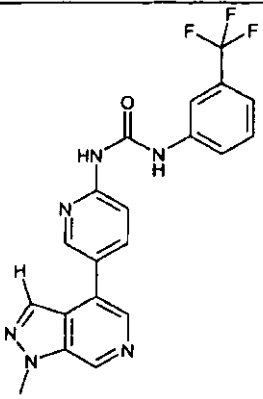
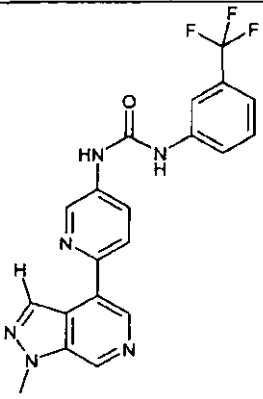
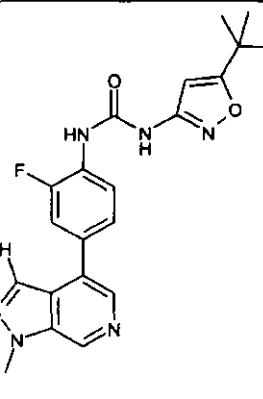
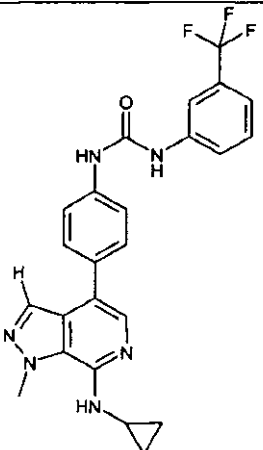
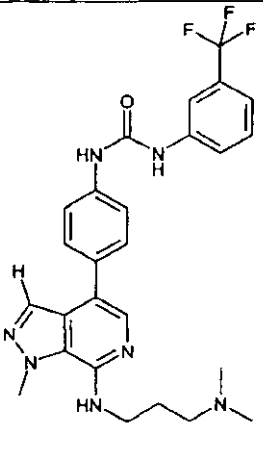
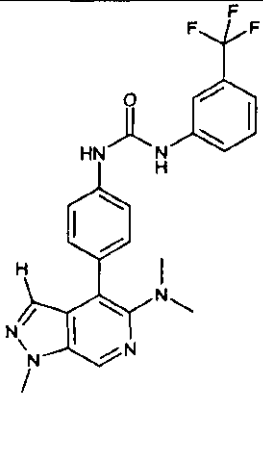
30

40

【 0 4 9 5 】

【表 5 7】

表57

		
例 17.31	例 17.32	例 17.33
		
例 17.34	例 17.35	例 17.36
		
例 17.37	例 17.38	例 17.39

10

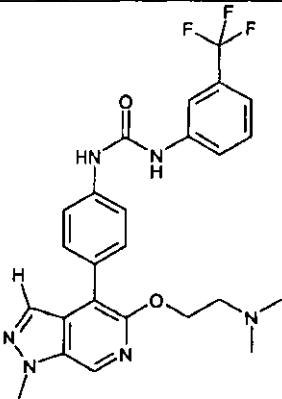
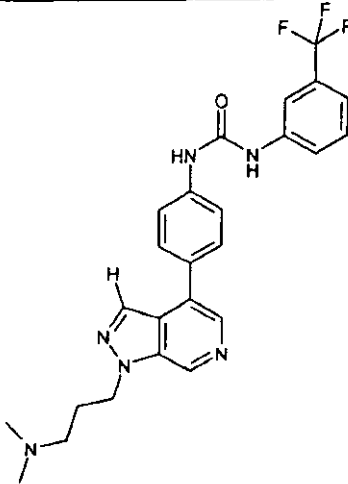
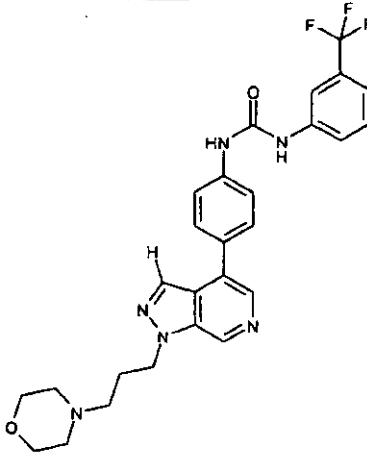
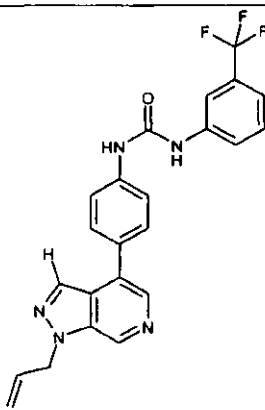
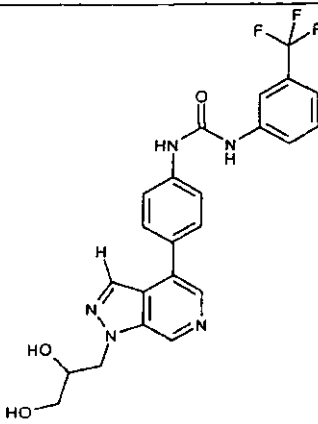
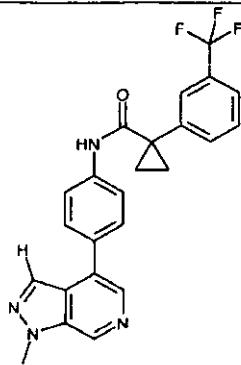
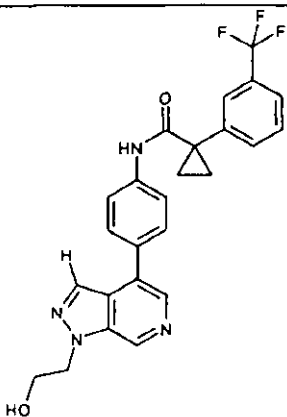
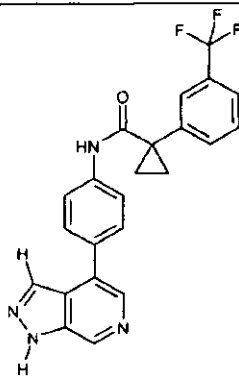
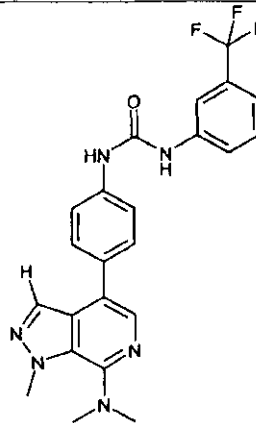
20

30

40

【表 5 8】

表58

		
例 17.40	例 17.41	例 17.42
		
例 17.43	例 17.44	例 17.45
		
例 17.46	例 17.47	例 17.48

10

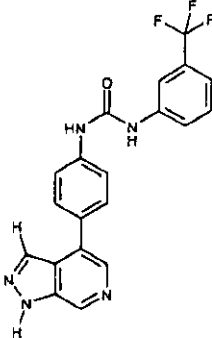
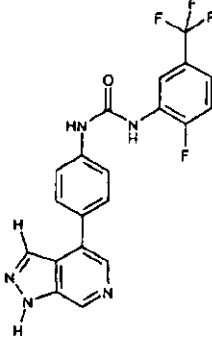
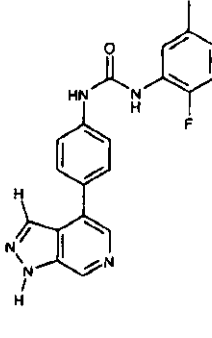
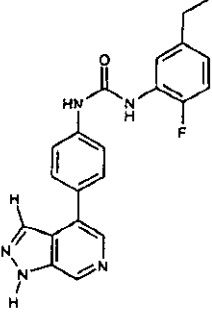
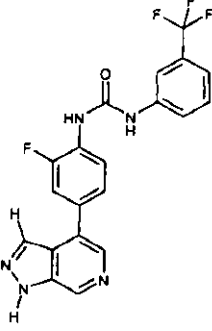
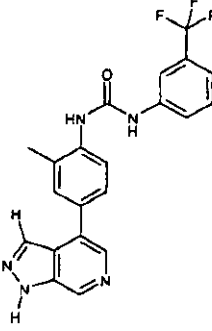
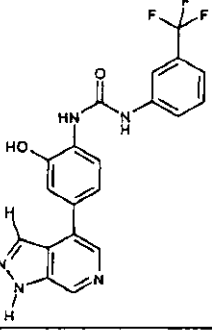
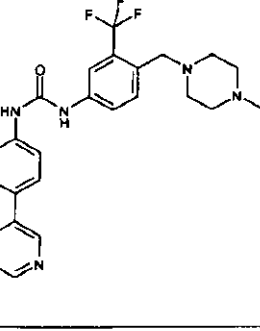
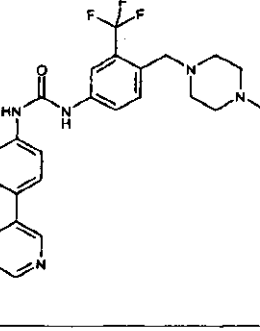
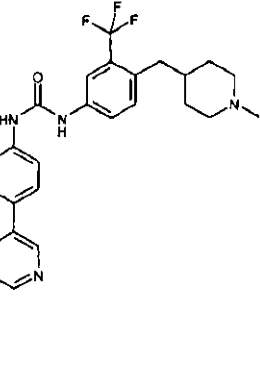
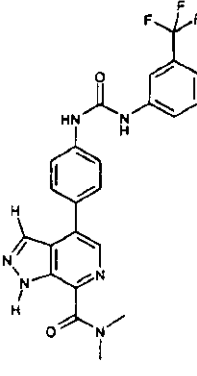
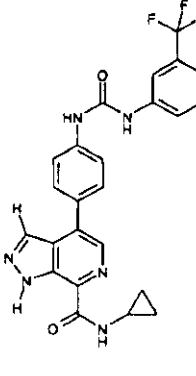
20

30

40

【表 59】

表59

		
例 17.49	例 17.50	例 17.51
		
例 17.52	例 17.53	例 17.54
		
例 17.55	例 17.56	例 17.57
		
例 17.58	例 17.59	例 17.60

10

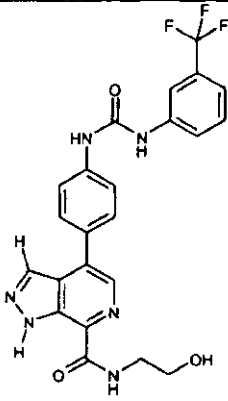
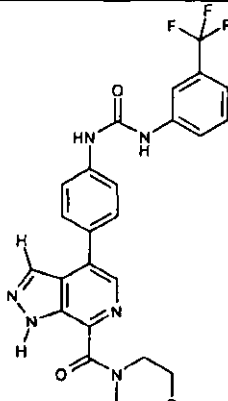
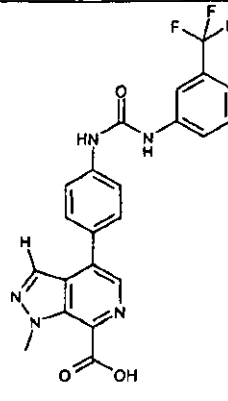
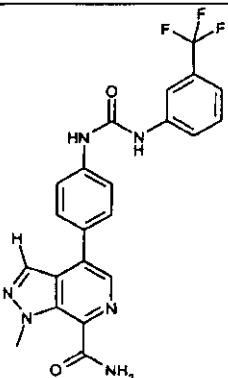
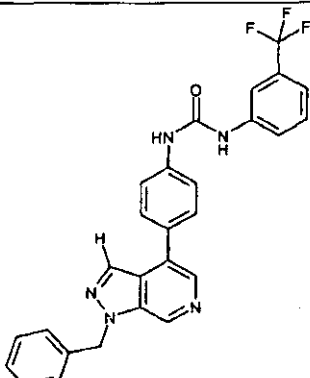
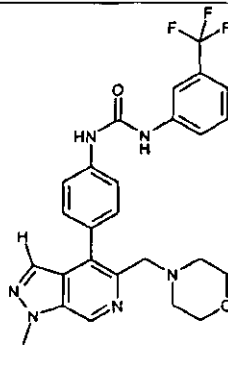
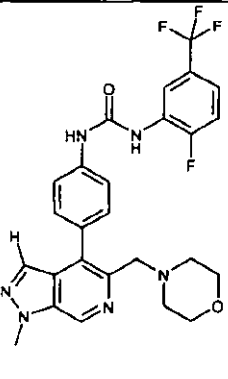
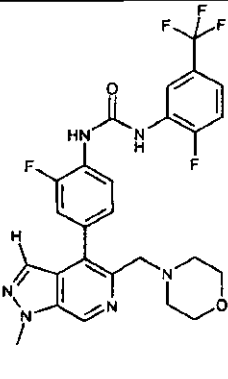
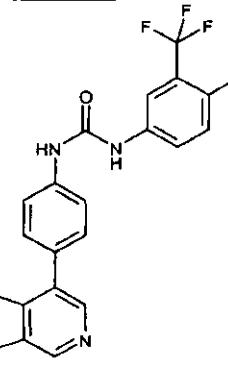
20

30

40

【表 60】

表60

		
例 17.61	例 17.62	例 17.63
		
例 17.64	例 17.65	例 17.66
		
例 17.67	例 17.68	例 17.69

10

20

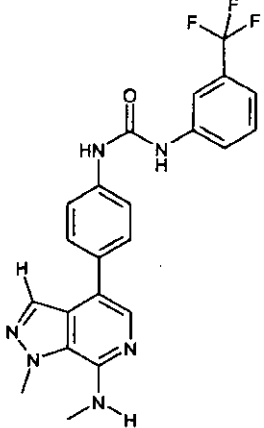
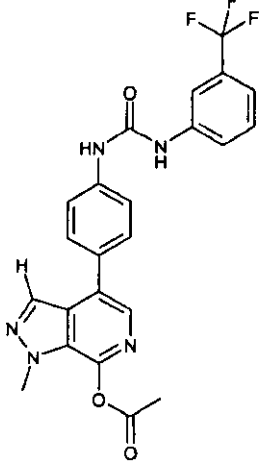
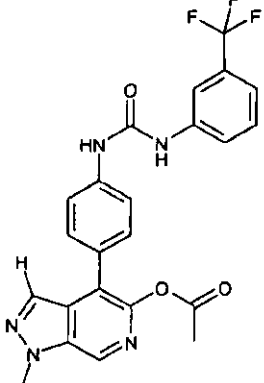
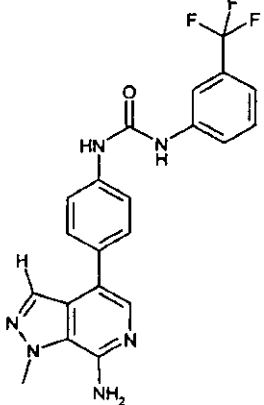
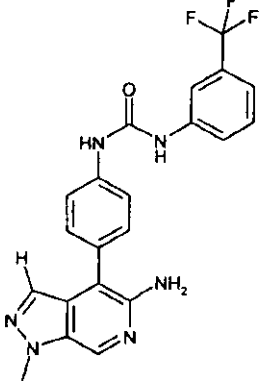
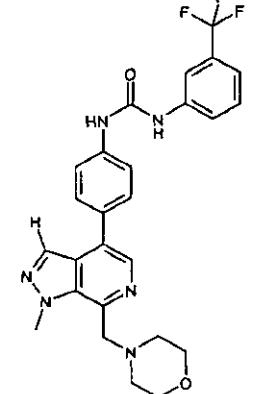
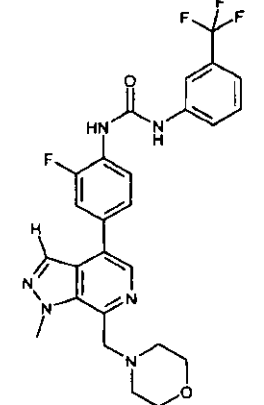
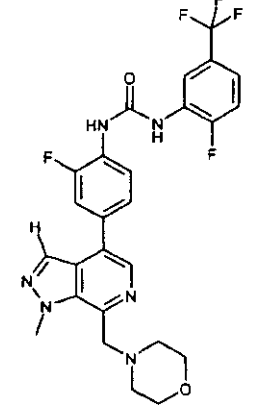
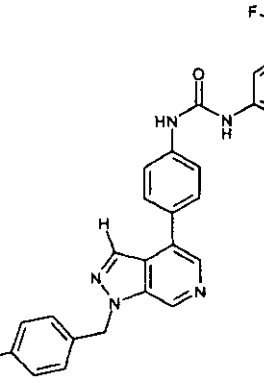
30

40

【 0 4 9 9 】

【表 6 1】

表61

		
例 17.70	例 17.71	例 17.72
		
例 17.73	例 17.74	例 17.75
		
例 17.76	例 17.77	例 17.78

10

20

30

40

【表 6 2】

表62

例 17.79	例 17.80	

10

【 0 5 0 1】

20

生物学的アッセイの記載：

本発明の化合物を概略するためのアッセイの選択が、次の段落に記載されている。

アッセイ 1：Tie2 ELISAアッセイ：

Tie2キナーゼ活性のインヒビターとしての本発明の化合物の細胞活性を、次に記載されるようにして、Tie2 ELISAアッセイを用いて測定した。選択マーカーとしてDHFR欠失を用いて、Tie2による既知技法により安定してトランスフェクトされるCHO細胞培養物を、アンジオポイエチン - 2 により刺激する。Tie2受容体の特異的自己リン酸化は、捕獲のための抗 - Tie2抗体及び検出としてHRPに結合されるリン酸チロシン抗体を用いてのサンドイッチ - ELISAにより定量化する。

30

【 0 5 0 2】

材料：

無菌の96ウェル組織培養プレート、Greiner；

96ウェルFluoroNuncプレート MaxiSorp Surface C, Nunc；

DMSOにおける化合物希釈のための96ウェルプレートポリプロピレン；

CHO Tie2/DHFR (トランスフェクトされた細胞)；

PBS - ；PBS + +、DMSO；

リボヌクレオシド及びデオキシリボヌクレオシドを有さないGlutamax-1を含むMEM 培地 (Gibco #32561-029) (透析の後、10%FCS及び1%PenStrepを含む)；

【 0 5 0 3】

40

溶解緩衝液：1錠剤“完全”プロテアーゼインヒビター

1カップバナデート (1ml > 40mg/ml；作業溶液2mM)

Duschl-Pufferを添加し、50mlにする

pH7.6

被覆緩衝液 (pH9.6) 中、抗 - TIE - II抗体 (1：425)

【 0 5 0 4】

原液：1.275mg/ml > 作業：3 µg/ml

PBST：2本のボトルPBS (10 ×) + 10mlのTween, VE - 水により満たす；

VE - 水中、RotiBlock (1：10)

3%TopBlockにおいて1：10000で接合された抗 - ホスホチロシンHRP

PBST中、3%TopBlock

50

【 0 5 0 5 】

BM化学発光ELISA基質 (POD)

溶液B : 溶液A (1 : 100)

SF9細胞培養培地

SF9細胞培養培地中、Ang2-Fc

【 0 5 0 6 】

細胞実験 :

96ウェル組織培養プレートにおいて 5×10^4 個の細胞 / ウェル / 98 μ l で分散する、

37 $^{\circ}$ C / 5 % CO₂ でインキュベートする、

24時間後、所望する濃度に従って化合物を添加する、

また、化合物を有さない対照及び刺激された値に、2 μ l のDMSOを添加し、

そして室温で数分間、混合し、

100 μ l のAng2-Fcをすべてのウェルに添加し、但し昆虫培地を受ける対照を除き、

37 $^{\circ}$ C で20分間インキュベートし、

PBS + + により3度、洗浄し、

ウェル当たり100 μ l の溶解緩衝液を添加し、そして室温で数分間、振盪し、

ELISAのために使用する前、溶解物を20 $^{\circ}$ C で貯蔵する。

【 0 5 0 7 】

サンドイッチ - ELISAの性能 :

96ウェルFluoroNunc プレート MaxiSorp Surface C, Nuncを、被覆緩衝液 (pH9.6) 中

、抗 - Tie2 Mab (1:425) により、4 $^{\circ}$ C で一晩、100 μ l / ウェルで被覆し、

PBSTにより2度、洗浄し、

VE - 水中、RotiBlock (1 : 10) により、250 μ l / ウェルでプレートを阻止し、

振盪しながら、室温で2時間、又は4 $^{\circ}$ C で一晩インキュベートし、

PBSTにより2度、洗浄し、

【 0 5 0 8 】

融解された溶解物をウェルに添加し、そして4 $^{\circ}$ C で一晩、振盪しながらインキュベートし、

PBSTにより2度、洗浄し、

3 %TopBlock (PBST中、3% TopBlock) において 1 : 10000で接合された抗 - ホスホチロシンHRPを、100 μ l / ウェルで添加し、そして振盪下で一晩インキュベートし、

PBSTにより6度、洗浄し、

BM 化学発光 ELISA 基質(POD)溶液 1 及び 2 (1 : 100) を、100 μ l / ウェルで添加し、LumiCountにより発光を決定する。

【 0 5 0 9 】

アッセイ 2 : キナーゼ予備活性化を伴わないでのTie - 2 - キナーゼHTRF - アッセイ :

本発明の化合物のTie2 - 阻害活性を、次に記載されるようにして、2つのTie2 HTRFアッセイを用いて定量化した。

【 0 5 1 0 】

昆虫細胞 (Hi-5) において発現され、そしてグルタチオン - セファロース親和性クロマトグラフィーにより精製される、GST、及びTie-2の細胞内ドメインの組換え融合タンパク質をキナーゼとして使用した。他方では、市販のGST - Tie2 - 融合タンパク質 (Upstate Biotechnology, Dundee, Scotland) も使用され得る。キナーゼ反応のための基質として、Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Germany) から購入され得るピオチニルカされたペプチドピオチン - Ahx- EPKDDAYPLYSDFG (アミド形でのC - 末端) を使用した。リン酸化された生成物の検出を、リン酸化された基質、ピオチンに結合するストレプトタビジン - Xlent (SA - Xlent)、及びリン酸化されたチロシンに結合する、ユーロピウムクリプテート - ラベル抗 - ホスホチロシン抗体PT66から成るトリマー検出複合体により特異的に達成する。

【 0 5 1 1 】

Tie-2 (3.5ng / 測定点) を、5 μ l のアッセイ緩衝液 [50 mMの Hepes/NaOH pH 7, 10 mMの

10

20

30

40

50

MgCl₂, 0.5 mM のMnCl₂, 1.0 mM のジチオトレイトール, 0.01% のNP40, プロテアーゼインヒビター混合物 (Roche からの"完全 w/o EDTA", 2.5 ml 当たり1錠剤), 1 % (v/v) のジメチルスルホキシド]において、10 μMのアデノシン - 三リン酸 (ATP) 及び 1 μMの基質ペプチド (ピオチン-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH₂) の存在下で、異なった濃度の試験化合物 (0 μM、及び0.001 ~ 20 μMの範囲での濃度) と共に22 で60分間インキュベートした。反応を、EDTA (90mM) 及びHTRF (均質の時間決定された蛍光) 検出試験ストレプトタビジン - XLent (0.2 μM、Cis Biointernational, Marcoule, Franceからの) を含む水性緩衝液 (25mMのHepes/MaOH、pH7.5、0.28 % (w/v) のウシ血清アルブミン) 5 μl 及びPT66 - Eu - キレート (0.3ng/μl; Perkin Elmerからのユーロピウム - キレートによりラベルされた抗 - ホスホチロシン抗体) の添加により停止した。

10

【0512】

得られる混合物を、22 で1時間インキュベートし、ストレプトタビジン - XLent及びPT66 - Eu - キレートへのピオチニル化されたリン酸化されたペプチドの結合を可能にした。続いて、リン酸化された基質ペプチドの量を、PT66 - Eu - キレートからストレプトタビジン - XLentへの共鳴エネルギー移行の測定により評価した。従って、350nmでの励起の後、620nm及び665nmでの蛍光の発光を、HTRFリーダー、例えばRbystar (BMG Labtechnologies, Offenbourg, Germany)又はViewlux (Perkin-Elmer)により測定した。665nm及び622nmでの発光の比率を、リン酸化された基質ペプチドの量についての尺度として採用した。データを標準化し (インヒビターを含まない酵素反応 = 0% 阻害、すべての他のアッセイ成分が、しかし酵素を含まない酵素反応 = 100% 阻害)、そしてIC₅₀値を、内部でのソフトウェアを用いて、4種のパラメーターの適合により計算した。

20

アッセイ3: キナーゼ予備活性化を伴わないでのTie - 2 - キナーゼHTRF - アッセイ:

【0513】

昆虫細胞 (Hi-5) において発現され、そしてグルタチオン - セファロース親和性クロマトグラフィーにより精製される、GST、及びTie-2の細胞内ドメインの組換え融合タンパク質をキナーゼとして使用した。キナーゼ反応のための基質として、Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Germany)から購入され得るピオチニル化されたペプチドピオチン - Ahx- EPKDDAYPLYSDFG (アミド形でのC - 末端) を使用した。

活性化に関しては、Tie-2を、アッセイ緩衝液 [50 mMの Hepes/NaOH pH 7, 10 mMの MgCl₂, 0.5 mM のMnCl₂, 1.0 mM のジチオトレイトール, 0.01% のNP40, プロテアーゼインヒビター混合物 (Roche からの"完全 w/o EDTA", 2.5 ml 当たり1錠剤)]において、250 μMのアデノシン - 三リン酸 (ATP) の存在下で、濃度12.5ng/μlで22 で20分間インキュベートした。

30

【0514】

続くキナーゼ反応に関しては、前活性化されたTie-2 (3.5ng/測定点) を、5 μlのアッセイ緩衝液 [50 mMの Hepes/NaOH pH 7, 10 mMの MgCl₂, 0.5 mM のMnCl₂, 0.1mMのナトリウムオルト - バナデート、1.0 mM のジチオトレイトール, 0.01% のNP40, プロテアーゼインヒビター混合物 (Roche からの"完全 w/o EDTA", 2.5 ml 当たり1錠剤), 1 % (v/v) のジメチルスルホキシド]において、10 μMのアデノシン - 三リン酸 (ATP) 及び 1 μMの基質ペプチド (ピオチン-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH₂) の存在下で、異なった濃度の試験化合物 (0 μM、及び0.001 ~ 20 μMの範囲での濃度) と共に22 で60分間インキュベートした。

40

【0515】

反応を、EDTA (90mM) 及びHTRF (均質の時間決定された蛍光) 検出試験ストレプトタビジン - XLent (0.2 μM、Cis Biointernational, Marcoule, Franceからの) を含む水性緩衝液 (25mMのHepes/MaOH、pH7.5、0.28 % (w/v) のウシ血清アルブミン) 5 μl 及びPT66 - Eu - キレート (0.3ng/μl; Perkin Elmerからのユーロピウム - キレートによりラベルされた抗 - ホスホチロシン抗体) の添加により停止した。

【0516】

得られる混合物を、22 で1時間インキュベートし、ストレプトタビジン - XLent及びPT6

50

6 - Eu - キレートへのビオチニル化されたリン酸化されたペプチドの結合を可能にした。続いて、リン酸化された基質ペプチドの量を、PT66 - Eu - キレートからストレプトタビジン - XLentへの共鳴エネルギー移行の測定により評価した。従って、350nmでの励起の後、620nm及び665nmでの蛍光の発光を、HTRFリーダー、例えばRbystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)又はViewlux (Perkin-Elmer)により測定した。665nm及び622nmでの発光の比率を、リン酸化された基質ペプチドの量についての尺度として採用した。データを標準化し(インヒビターを含まない酵素反応 = 0% 阻害、すべての他のアッセイ成分が、しかし酵素を含まない酵素反応 = 100% 阻害)、そして IC_{50} 値を、内部でのソフトウェアを用いて、4種のパラメーターの適合により計算した。

【0517】

アッセイ4 : InsR HTRFアッセイ :

インスリン受容体のキナーゼ活性に対する化合物の阻害活性を、次に記載されるようにして、Ins-R HTRFアッセイを用いて定量化した。

SF - 9細胞において発現されたヒトインスリン受容体 (Ins-R, ProQinase, Freiburg, Germanyから購入された) のGST - 標識された組換えキナーゼドメインを、キナーゼとして使用した。キナーゼ反応のための基質として、ビオチニル化されたポリ - (Glu, Tyr) (Cis biointernational, France)を使用した。

【0518】

Ins-Rを、5 μ lのアッセイ緩衝液[[50 mMのHepes/NaOH pH 7, 15 mMの $MnCl_2$, 1 mM のジチオトレイトール, 0.1 μ Mのナトリウムオルト-バナデート, 0.015 % (v/v) のPEG20000, 10 μ Mのアデノシン-三リン酸(ATP), 0.3 μ g/mlの基質, 1 % (v/v) のジメチルスルホキシド]において、異なった濃度の試験化合物の存在下で22 で20分間インキュベートした。Ins-Rの濃度を、酵素ロットの活性に依存して調節し、そして線状範囲でアッセイを有するよう適切に選択され、典型的な濃度は、10pg/ μ lの範囲である。反応を、EDTA水溶液 (50mMのHEPES/NaOH (pH7.0)中、80mMのEDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中、HTRF検出試薬 (0.1 μ Mのストレプトタビジン - XLent及び1nMのPT66-Eu - キレート、Perkin Elmerからのユーロピウム - キレトラベルされた抗 - ホスホチロシン抗体) の溶液5 μ lの添加により停止した。

【0519】

得られる混合物を、22 で1時間インキュベートし、ストレプトタビジン - XLent及びPT66 - Eu - キレートへのビオチニル化されたリン酸化されたペプチドの結合を可能にした。続いて、リン酸化された基質ペプチドの量を、PT66 - Eu - キレートからストレプトタビジン - XLentへの共鳴エネルギー移行の測定により評価した。従って、350nmでの励起の後、620nm及び665nmでの蛍光の発光を、HTRFリーダー、例えばRbystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)又はViewlux (Perkin-Elmer)により測定した。665nm及び622nmでの発光の比率を、リン酸化された基質ペプチドの量についての尺度として採用した。データを標準化し(インヒビターを含まない酵素反応 = 0% 阻害、すべての他のアッセイ成分が、しかし酵素を含まない酵素反応 = 100% 阻害)、そして IC_{50} 値を、内部でのソフトウェアを用いて、4種のパラメーターの適合により計算した。

【0520】

追加のアッセイ : Upstate KinaseProfiler (商標) - 放射性 - 酵素フィルター結合アッセイ :

Upstate KinaseProfiler (商標) - 放射性 - 酵素フィルター結合アッセイ :

本発明の化合物を、キナーゼパネルの個々のメンバーを阻害するそれらの能力について評価する。化合物を、この一般的プロトコールに従って、10 μ Mの最終濃度で二重反復して試験した。キナーゼ緩衝液組成及び基質は、"Upstate KinaseProfilerTM" パネルに含まれる異なったキナーゼに伴って変化することを注意すること。キナーゼ緩衝液 (2.5 μ l、10 \times - 必要とされる場合、 $MnCl_2$ を含む)、活性キナーゼ (0.001 ~ 0.01単位; 2.5 μ l)、特定又はポリ (Glu4-Tyr) ペプチド (5 - 500 μ M又は0.01mg/ml)、及びキナーゼ緩衝液 (50 μ M; 5 μ l) を、氷上でのエッペンドルフ管において混合する。

10

20

30

40

50

【 0 5 2 1 】

Mg/ATP混合物 (10 μ l ; 67.5 (又は33.75) mMの MgCl_2 、450 (又は225) μ MのATP及び 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ [- ^{32}P] - ATP (3000Ci/mモル)) を添加し、そしてその反応を約30 で約10分間インキュベートする。その反応混合物を、2cm x 2cmのP81 (ホスホセルロース、正の荷電されたペプチド基質のための) 又はWhatman No. 1 (ポリ (Glu4-Tyr) ペプチド基質のための) 紙スクエア上にスポットする。そのアッセイスクエアを、0.75%リン酸により、それぞれ5分、4度、洗浄し、そしてアセトンにより5分間、1度、洗浄する。そのアッセイスクエアを、シンチレーションバイアルに移し、5mlのシンチレーションカクテルを添加し、そしてペプチド基質への ^{32}P 組込み (cpm) を、Backmanシンチレーションカウンターにより定量化する。 % 阻害率を、個々の反応について計算する。

10

【 0 5 2 2 】

使用され得る、さらなるキナーゼ活性プロトコールは、資料 "KinaseProfiler™ Assay Protocols", Protocol Guide, Fall 2004、及びhttp://www.upstate.com/features/kp_protocols.asp 下でUpstate Ltdにより公開されている "KinaseProfiler™ Protocol Guide - Addendum 1" に与えられており、それらは引用により本明細書に組込まれる。

【 0 5 2 3 】

生物学的データ :

本発明の化合物は、Tie2キナーゼのインヒビターとして酵素及び細胞活性を有することが見出された。本発明の好ましい化合物は、1 μ M以下の IC_{50} 値を有する、Tie2キナーゼ活性及び細胞Tie2自己リン酸化を阻害し、より好ましい化合物は0.5 μ M以下の IC_{50} 値を有するTie2自己リン酸化を阻害する。本発明の化合物は、Tie2キナーゼ - 対 - インスリン受容体キナーゼについての阻害選択性を有する。本発明の好ましい化合物は、追加の特定チロシンキナーゼを阻害することができ、その阻害は、例えば一定の腫瘍学的疾病の処理のための治療使用のものである。

20

【 0 5 2 4 】

選択されたデータが、次の表に与えられている。 IC_{50} 値は、 pIC_{50} 値、すなわちモル濃度での $\log \text{IC}_{50}$ に転換された。

【 0 5 2 5 】

【表 6 3】

表63

例番号	Tie2活性 (アッセイ 1)	Tie2活性 (アッセイ 2)	選択性 - 対 - InsR
1. 2	+++	+++	>50倍
1. 3	+++	+++	>50倍
1. 4	+++	+++	>50倍
1. 5	+++	+++	>50倍
1. 9	+++	+++	>50倍
1. 13	+++	+++	>50倍
3. 1	+++	+++	>50倍
4. 1	+++	+++	>50倍
6. 1	++	++	>25倍
6. 3	+++	+++	>50倍
6. 4	+++	+++	>50倍
8. 1	+++	+++	>50倍
8. 2	+++	+++	>50倍
8. 5	+++	+++	>50倍
8. 6	+++	+++	>50倍
10. 5	+++	+++	>50倍
11. 1	+++	+++	>50倍
11. 2	+++	+++	>50倍
11. 3	+++	+++	>50倍
12. 1	+++	+++	>50倍
12. 3	+++	+++	>50倍
12. 4	+++	+++	>50倍
12. 5	+++	+++	>50倍
13. 2	+++	+++	>50倍
13. 4	+++	+++	>50倍
13. 6	+++	+++	>50倍
13. 11	+++	+++	>50倍
13. 12	+++	+++	>50倍
13. 13	+++	+++	>50倍
13. 26	+++	+++	>50倍
14. 3	+++	+++	>50倍
14. 5	+++	+++	>50倍
15. 1	+++	+++	>50倍
15. 2	+++	+++	>50倍
15. 5	+++	+++	>50倍
15. 7	+++	+++	>50倍
15. 10	+++	+++	>50倍
15. 12	+++	+++	>50倍
15. 13	+++	+++	>50倍

+ : plC_{50} 5. 6-6. 0を表す。++ : plC_{50} 6. 0-6. 3を表す。+++ : plC_{50} >6. 3を表す。

【 0 5 2 6 】

選択性 - 対 - InsR : IC_{50} アッセイ 4 / IC_{50} アッセイ 2 .

一般的注意 :

当業者は、前述の情報及び当業者において入手できる情報を用いて、本発明を十分な程度まで利用できると思われる。変更及び修飾が本発明の範囲内で行われ得ることは、当業

10

20

30

40

50

者に明らかである。すべての出版物、特許出願及び上記に引用される特許は、引用により本明細書に組込まれる。

【 0 5 2 7 】

上記及び下記に示される表題は、一定の情報が本出願に見出され得るガイダンスを意味し、そのような表題に基づく情報が見出され得る、本出願における単なる源を意味するものではない。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/011282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P29/00 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/077319 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]; RONAN BAPTISTE [FR]; TABART MICHEL [FR]; HALLE) 27 July 2006 (2006-07-27) cited in the application page 15 - page 18; claims 1-28; examples 7,38,39	1-49
Y	WO 2006/077168 A (SCHERING AG [DE]; BRIEM HANS [DE]; THIERAUCH KARL-HEINZ [DE]; KETTSCHA) 27 July 2006 (2006-07-27) cited in the application claims 1-33	1-49
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 July 2008		Date of mailing of the international search report 29/07/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kyriakakou, Georgia

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/011282

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/050109 A (ABBOTT LAB [US]; DAI YUJIA [US]; HARTANDI KRESNA [US]; MICHAELIDES MIC) 11 May 2006 (2006-05-11) cited in the application page 33, paragraph 3 - page 36, paragraph 3; claims 1-12; examples 1-13	1-49
Y	WO 2004/113304 A (ABBOTT LAB [US]; DAI YUJIA [US]; DAVIDSEN STEVEN K [US]; ERICSSON ANNA) 29 December 2004 (2004-12-29) cited in the application claims 1-52	1-49
Y	WO 2004/076450 A (URIACH Y COMPANIA S A J [ES]; ROSALES CARMEN ALMANSA [ES]; BERNADO MAR) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application claims 1-14	1-49
Y	WO 2004/022544 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 18 March 2004 (2004-03-18) cited in the application claims 1-14	1-49
E	EP 1 867 648 A (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 19 December 2007 (2007-12-19) claims 1-42	1-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/EP2007/011282**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 32-41 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/011282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006077319 A	27-07-2006	AR 052357 A1	14-03-2007
		AU 2006207442 A1	27-07-2006
		CA 2595041 A1	27-07-2006
		EP 1845978 A1	24-10-2007
		KR 20070098923 A	05-10-2007
		US 2008039491 A1	14-02-2008
		UY 29341 A1	31-08-2006
WO 2006077168 A	27-07-2006	AR 054725 A1	11-07-2007
		EP 1683796 A1	26-07-2006
		UY 29343 A1	31-08-2006
WO 2006050109 A	11-05-2006	CA 2585934 A1	11-05-2006
		EP 1807424 A2	18-07-2007
		JP 2008518928 T	05-06-2008
WO 2004113304 A	29-12-2004	AU 2004249675 A1	29-12-2004
		BR PI0410745 A	27-06-2006
		CA 2526430 A1	29-12-2004
		EP 1638941 A1	29-03-2006
		JP 2007500226 T	11-01-2007
		KR 20060023970 A	15-03-2006
		MX PA05012596 A	22-02-2006
WO 2004076450 A	10-09-2004	AU 2004215644 A1	10-09-2004
		BR PI0407811 A	14-02-2006
		CA 2515197 A1	10-09-2004
		EP 1611131 A1	04-01-2006
		HR 20050682 A2	31-05-2006
		IS 7939 A	14-07-2005
		JP 2006519205 T	24-08-2006
		KR 20060002782 A	09-01-2006
		MX PA05009069 A	19-10-2005
		US 2006167040 A1	27-07-2006
WO 2004022544 A	18-03-2004	AU 2003278249 A1	29-03-2004
		BR 0314098 A	19-07-2005
		CA 2497351 A1	18-03-2004
		CN 1678589 A	05-10-2005
		EP 1537087 A1	08-06-2005
		HR 20050217 A2	30-06-2006
		JP 2006503824 T	02-02-2006
		KR 20050057206 A	16-06-2005
		MA 27392 A1	01-06-2005
		MX PA05001807 A	19-04-2005
		NZ 539193 A	30-04-2008
EP 1867648	A	19-12-2007	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
	A 6 1 K 31/551	
	A 6 1 K 31/4468	
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 ハルトゥンク, インゴ

ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 9 ベルリン, ビッテンアウアー シュトラーセ 1 2 7

(72)発明者 ケトシャウ, ゲオルク

ドイツ連邦共和国, 1 3 1 8 7 ベルリン, カファリーアシュトラーセ 1 5

(72)発明者 シューマン, イングリート

ドイツ連邦共和国, 1 4 0 5 2 ベルリン, ライヒシュトラーセ 7 6

(72)発明者 ティーラウヒ, カール - ハイנטツ

ドイツ連邦共和国, 1 4 1 6 9 ベルリン, ホーホビルドプファト 4 5

(72)発明者 ベマー, ウルフ

ドイツ連邦共和国, 1 6 5 4 8 グリーニッケ/ノルドバン, ライプツィガー シュトラッセ 4
9

Fターム(参考) 4C065 AA05 BB06 CC01 DD03 EE02 HH06 JJ01 KK09 LL01 PP03
PP08 PP09 PP10 PP12 PP13 PP15 PP16
4C072 MM02 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33
ZA36 ZA42 ZA45 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26 ZB27
4H039 CA41 CA42 CA73 CD10 CD20

【要約の続き】

