

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6256771号
(P6256771)

(45) 発行日 平成30年1月10日 (2018. 1. 10)

(24) 登録日 平成29年12月15日 (2017. 12. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444

C O 7 D 401/14

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 25 (全 351 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-545854 (P2015-545854)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月5日 (2013. 12. 5)
 (65) 公表番号 特表2016-501882 (P2016-501882A)
 (43) 公表日 平成28年1月21日 (2016. 1. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/073424
 (87) 国際公開番号 W02014/089364
 (87) 国際公開日 平成26年6月12日 (2014. 6. 12)
 審査請求日 平成28年10月17日 (2016. 10. 17)
 (31) 優先権主張番号 61/734, 330
 (32) 優先日 平成24年12月6日 (2012. 12. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/784, 414
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 516114754
 セルジーン クオンティセル リサーチ,
 インク.
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ スイート 1 1 0
 タウン・センター・ドライブ 9 3 9 3
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ニエ, チェ
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ モンテレー・リッ
 ジ・ウェイ 1 7 1 0 4

最終頁に続く

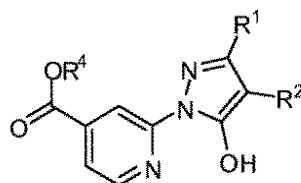
(54) 【発明の名称】 ヒストンデメチラーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 1】



式 (II)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

 R^4 は水素またはアルキルであり、および、 R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリー

ル、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R^4 は水素である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R^4 はアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R^1 または R^2 はアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。 10

【請求項 5】

R^1 または R^2 はカルボシクリルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R^1 または R^2 はアリールである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

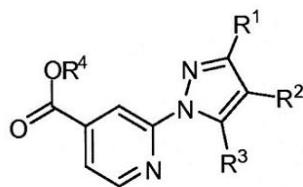
【請求項 7】

R^1 または R^2 はアラルキルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。 20

【請求項 8】

式 (IV) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩であって、

【化 2】



式 (IV)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

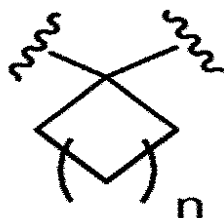
R^3 は $-O-X-Y$ であり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、 40

X は $C_1 - C_8$ アルキレンまたは

【化 3】



であり、ここで n は 0～4 であり、および、

Y は水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

R^4 は水素である、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

R^4 はアルキルである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

R^1 と R^2 は水素である、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。 10

【請求項 12】

X は $C_1 - C_4$ アルキレンである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

X は $C_1 - C_2$ アルキレンである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

X は C_1 アルキレンである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。 20

【請求項 15】

Y は水素である、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

Y はカルボシクリルである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

Y はアリールである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

Y はフェニルである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 19】

Y はヘテロアリールである、請求項 8 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。 30

【請求項 20】

薬学的に許容可能な担体と、式 (I I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

【請求項 21】

薬学的に許容可能な担体と、式 (I V) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

【請求項 22】

ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または請求項 20 に記載の医薬組成物の使用。 40

【請求項 23】

ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害するための製剤の製造における、請求項 8 乃至 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または請求項 21 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 24】

癌を処置するための製剤の製造における、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または請求項 20 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 25】

50

癌を処置するための製剤の製造における、請求項 8 乃至 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または請求項 21 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2013年3月14日に出願された米国仮特許出願第61/784,414号と、2012年12月6日に出願された米国仮特許出願第61/734,330号の利益を主張するものであり、これらはその全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

癌と腫瘍性疾患の効果的な処置に対するニーズが当該技術分野である。

【発明の概要】

【0003】

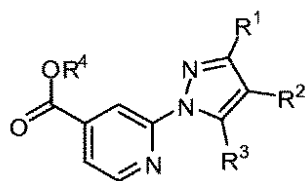
本明細書では、置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物と上述の化合物を含む医薬組成物が提供される。主題の化合物と組成物はヒストンデメチラーゼの阻害に役立つ。さらに、主題の化合物と組成物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌および／または黒色腫などの癌の処置に役立つ。本明細書に記載の置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物は、4-位置でカルボン酸、カルボン酸エステル、またはカルボン酸生物学的等価体を、2-位置で置換された1-ピラゾリル基を有する、二置換のピリジン環ベアリングに基づく。

【0004】

1つの実施形態では、式(I)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩が提供され、

【0005】

【化1】



式 (I)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

ただし、

R^2 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^1 は水素、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルではなく、

あるいは、 R^1 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^2 はメチルまたはトリフルオロメ

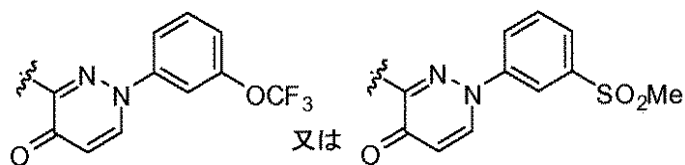
チルではなく、

あるいは、 R^1 と R^3 が両方ともメチルである場合、 R^2 は水素、メチル、またはエチルではなく、

あるいは、 R^1 と R^2 が水素である場合、 R^3 は

【0006】

【化2】



10

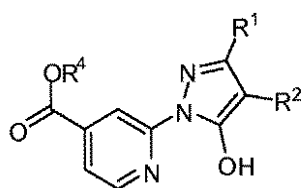
ではないことを前提としている。

【0007】

1つの実施形態は、式(I I)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0008】

【化3】



式 (II)

20

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

30

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

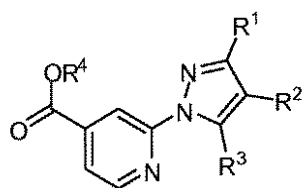
R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0009】

1つの実施形態は、式(I I I)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシドまたは薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0010】

【化4】



式 (III)

40

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

50

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、 $C_2 - C_{10}$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

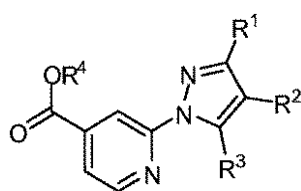
10

【0011】

1つの実施形態は、式(IV)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキソド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0012】

【化5】



式 (IV)

20

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は $-O-X-Y$ であり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

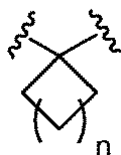
30

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

Xは $C_1 - C_8$ アルキレンまたは

【0013】

【化6】



40

であり、ここでnは0～4であり、および、

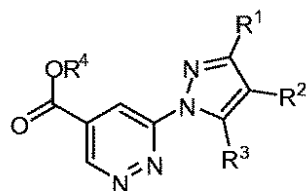
Yは水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0014】

1つの実施形態は、式(V)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキソド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0015】

【化 7】



式 (V)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0016】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、または式(V)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0017】

1つの実施形態は、被験体における癌を処置するための方法であって、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、または式(V)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0018】

(引用による組み込み)

本明細書で言及される全ての出版物、特許、および特許出願は、あたかも個々の出版物、特許、または特許出願が引用によって組み込まれるよう具体的かつ個別に示されるかのような同程度まで引用により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書および添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に別段指定していない限り、複数の指示対象を含む。故に、例えば、「薬剤」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「細胞」への言及は、1以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に既知の同等物などへの言及を含む。範囲が、分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特定について本明細書で使用されると、全ての範囲およびその中の特異的な実施形態の組み合わせおよびサブ組み合わせがすべて含まれるように意図される。用語「約」は、数または数値域への言及が、言及される数または数値域を意味する場合、実験的な可変性内の（または統計的実験誤差内の）概算であり、故に、数または数値域は、明示された数または数値域の1%と15%の間で変わり得る。用語「含んでいる (comprising)」（並びに、「含む (comprise)」または「含む (comprises)」、あるいは「有している (having)」または「含んでいる (including)」などの関連語）は、他の実施形

態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、またはプロセスの実施形態などが、記載された特徴「からなる」またはそれら「から本質的になる」場合があるものを除外するようには意図されない。

【0020】

(定義)

本明細書および添付の請求項で使用されるように、以下の用語は、別段の定めのない限り、以下に示される意味を有する。

【0021】

「アミノ」は -NH_2 ラジカルを指す。

【0022】

「シアノ」は -CN ラジカルを指す。

【0023】

「ニトロ」は -NO_2 ラジカルを指す。

【0024】

「オキサ」は -O- ラジカルを指す。

【0025】

「オキソ」は =O ラジカルを指す。

【0026】

「チオキソ」は =S ラジカルを指す。

【0027】

「イミノ」は =N-H ラジカルを指す。

【0028】

「オキシモ (O x i m o)」は =N-OH ラジカルを指す。

【0029】

「ヒドラジノ」は =N-NH_2 ラジカルを指す。

【0030】

「アルキル」は、1乃至15の炭素原子（例えば、 $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ アルキル）を有する、不飽和を含まない、炭素と水素の原子のみからなる直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルキルは1～13の炭素原子（例えば $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子（例えば $\text{C}_1\text{-C}_8$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～5の炭素原子（例えば $\text{C}_1\text{-C}_5$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～4の炭素原子（例えば $\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～3の炭素原子（例えば $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～2の炭素原子（例えば $\text{C}_1\text{-C}_2$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1の炭素原子（例えば C_1 アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～15の炭素原子（例えば $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～8の炭素原子（例えば $\text{C}_5\text{-C}_8$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは2～5の炭素原子（例えば $\text{C}_2\text{-C}_5$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは2～10の炭素原子（例えば $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは3～5の炭素原子（例えば $\text{C}_3\text{-C}_5$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（n-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（n-ブチル）、1-メチルプロピル（sec-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1, 1-ジメチルエチル（tert-ブチル）、または1-ペンチル（n-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合により分子の残りに付けられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキル基は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 -OR^a 、 -SR^a 、 -OC(O)R^a 、 $\text{-N(R}^a)_2$ 、 -C(O)R^a 、 -C(O)OR^a 、 $\text{-C(O)N(R}^a)_2$ 、 $\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ 、 $\text{-OC(O)N(R}^a)_2$ 、 $\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ 、-

10

20

30

40

50

$N(R^a)_t R^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_t OR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_t R^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_t N(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0031】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含み、かつ2～12の炭素原子を有する、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルケニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは2～4の炭素原子を含む。アルケニル、例えば、エテニル（すなわちビニル）、prop-1-エニル（すなわちアリル）、but-1-エニル、pent-1-エニル、penta-1, 4-ジエニルなどは、単結合によって分子の残りに付けられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニル基は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_t R^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_t OR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_t R^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_t N(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0032】

「アルキニル」は、2～12の炭素原子を有する、少なくとも1つの炭素炭素三重結合を含む、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態において、アルキニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは2～4の炭素原子を含む。アルキニル、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどは、単結合によって分子の残りに付けられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキニル基は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_t R^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_t OR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_t R^a$ (t は1または2である)、および $-S(O)_t N(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、それぞれの R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0033】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、1～12の炭素原子、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどを有する、分子の残りをラジカル基に結合させる直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に付けられる。分子の残りとなラジカル基に対するアルキレン鎖の付着点は、アルキレン鎖における1つの炭素、または、鎖内の任意の2つの炭素を介し得る。特定の実施形態において、アルキレンは1～8の炭素原子（例えば C_1-C_8 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～5の炭素原子（例えば C_1-C_5 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～4の炭素原子（例えば C_1-C_4 アルキレン）を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～3の炭素原子（例えば C_1-C_3 アルキレ

10

20

30

40

50

ン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1～2の炭素原子(例えばC₁—C₂アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは1つの炭素原子(例えばC₁アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは5～8の炭素原子(例えばC₅—C₈アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは2～5の炭素原子(例えばC₂—C₅アルキレン)を含む。他の実施形態において、アルキレンは3～5の炭素原子(例えばC₃—C₅アルキレン)を含む。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、—OR^a、—SR^a、—OC(O)R^a、—N(R^a)₂、—C(O)R^a、—C(O)OR^a、—C(O)N(R^a)₂、—N(R^a)C(O)OR^a、—OC(O)N(R^a)₂、—N(R^a)C(O)R^a、—N(R^a)_tR^a(tは1または2である)、—S(O)_tOR^a(tは1または2である)、—S(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)、ここで、それぞれのR^aは独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【0034】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含み、かつ2～12の炭素原子、例えば、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレンなどを有する、分子の残りをラジカル基に結合させる、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、二重結合または単結合を介して分子の残りに、および二重結合または単結合を介してラジカル基に付けられる。分子の残りとラジカル基に対するアルケニレン鎖の付着点は、鎖内の1つの炭素または任意の2つの炭素を介し得る。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、—OR^a、—SR^a、—OC(O)R^a、—N(R^a)₂、—C(O)R^a、—C(O)OR^a、—C(O)N(R^a)₂、—N(R^a)C(O)OR^a、—OC(O)N(R^a)₂、—N(R^a)C(O)R^a、N(R^a)S(O)_tR^a(tは1または2である)、S(O)_tOR^a(tは1または2である)、S(O)_tR^a(tは1または2である)、およびS(O)_tN(R^a)₂(tは1または2である)であり、ここでR^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール(1つ以上のハロ基で随意に置換される)、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、特段定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【0035】

「アリール」は、環状の炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系に由来するラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と、5乃至18の炭素原子からの炭素のみを含み、ここで、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従った環状の非局在化した(4n+2)π-電子系を含む。アリール基が由来する環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、用語「アリール」または接頭辞「ar-」(「アラルキル」におけるものなど)は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボサイクリ、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、—R^b—OR^a、—R^b—OC(O)—R^a、—R^b—OC(O)—OR^a、—R^b—OC(O)—N(R^a)₂、—R^b—N(R^a)₂

)_2 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{O}-\text{R}^c-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (t は1または2である)、 $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (t は1または2である)、および $-\text{R}^b-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール(1つ以上のハロ群で随意に置換される)、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接の単結合あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、および、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

10

【0036】

「アラルキル」は、式 $-\text{R}^c$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、例えばメチレン、エチレンなど上で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルは、アルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキルラジカルは、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。

【0037】

「アラルケニル」は、式 $-\text{R}^d$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^d は上で定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルは、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルケニルラジカルは、アルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上で定義されるように、随意に置換される。

20

【0038】

「アラルキニル」は、式 $-\text{R}^e$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^e は上で定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルは、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルは、アルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上で定義されるように、随意に置換される。

【0039】

「アラルコキシ (A r a l k o x y)」は、式 $-\text{O}-\text{R}^c$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、例えばメチレン、エチレンなど、上で定義されるようなアルキレン鎖である。アラルコキシラジカルは、アルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルコキシラジカルは、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。

30

【0040】

「カルボシクリル」は、炭素原子と水素原子のみからなる、安定した非芳香族単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指し、これは、3～15の炭素原子を有する縮合したまたは架橋した環系を含むこともある。特定の実施形態において、カルボシクリルは3～10の炭素原子を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは5～7の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに付けられる。カルボシクリルは、飽和(すなわち、1つのC-C結合のみを含む)または不飽和(すなわち、1以上の二重結合または三重結合を含む)であってもよい。完全に飽和したカルボシクリルラジカルも「シクロアルキル」と呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、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、およびシクロオクチルを含む。不飽和のカルボシクリルも「シクロアルケニル」と呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式のカルボシクリルラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル(すなわち、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル)、ノルボルネニル、デカリニル(decalinyl)、7,7-ジメチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタニルなどを含む。本明細書において具体的に他に明示されない限り、用語「カルボシクリル

40

50

」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、ここで、上記置換基のそれぞれは別段の定めのない限り、非置換型である。

【0041】

「カルボシクリル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、ここで、 R^c は上で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上で定義されるように随意に置換される。

【0042】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、ここで、 R^c は上で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上で定義されるように随意に置換される。

【0043】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0044】

「フルオロアルキル」は、上で定義されるように、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどの、上で定義されるような1以上のフルオロラジカルによって置換されるアルキルラジカルを指す。フルオロアルキルラジカルは、アルキル基について上で定義されるように随意に置換されることもある。

【0045】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される2～12の炭素原子と1～6のヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、これは縮合したまたは架橋した環系を含むこともある。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は随意に酸化されることもある。1以上の窒素原子は、存在する場合、随意に4分割される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を介して分子の残りに付くこともある。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル (isothiazolidinyl)、イソキサゾリジニル (isoxazolidinyl)、モルホリニル、オクタヒドロインドリル (octahydroindolyl)、オクタヒドロイソインドリル (octahydroisoindolyl)、2-オキソピペラジニル (oxopiperazinyl)、2-オキソピペリジニル (oxopiperidinyl)、2-オキソピロリジニル (oxopyrrolidinyl) である。

rrolidiny l)、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリ
ドニル (piperidony l)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、
チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモ
ルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキ
ソ-チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、
用語「ヘテロシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキ
ル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリアル、随意に置換したアラ
ルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカル
ボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル
、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリアル、随意に置換
したヘテロアリアルアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-$
 $-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-OR^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)$
 $)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (tは1または2である)、 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2である)、こ
こで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シ
クロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキ
ル、ヘテロアリアル、またはヘテロアリアルアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、
直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、
 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、ここで、上記置換
基のそれぞれは別段の定めのない限り、非置換型である。

【0046】

「N-ヘテロシクリル」または「N付加 (N-attached) ヘテロシクリル」は
、少なくとも1つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分
子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの付着点はヘテロシクリルラジカル中の窒素原
子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記
載されるように、随意に置換される。そのようなN-ヘテロシクリルラジカルの例は、限
定されないが、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジ
ニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルを含む。

【0047】

「C-ヘテロシクリル」または「C付加ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ
原子を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘ
テロシクリルの付着点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシ
クリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置
換される。そのようなC-ヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、2-モルホ
リニル、2-または3-または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピ
ロリジニルなどを含む。

【0048】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -ヘテロシクリルのラジカルを指し、 R^c は
上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルがヘテロシクリルを含む窒素
である場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に付着する。ヘテ
ロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上で定義されるよ
うに、随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘ
テロシクリル基について上で定義されるように、随意に置換される。

【0049】

「ヘテロシクリルアルコキシ (Heterocyclyl alkoxy)」は、式 $-O$
 $-R^c$ -ヘテロシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は上に定義さ
れるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルがヘテロシクリルを含む窒素である場合

、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に付着する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルは、アルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルはヘテロシクリル部分にヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【0050】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から選択された2～17の炭素原子と1～6のヘテロ原子を含む、3～18員の芳香環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書で使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、四環式の環系であってもよく、環系中の環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従った環状の非局在化した $(4n+2)$ π -電子系を含む。ヘテロアリールは融合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子は随意に酸化する。1以上の窒素原子は、存在する場合、随意に4分割される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに付けられる。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1, 3-ベンゾジオキゾリル (benzodioxolyl)、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル (dioxepinyl)、ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル (oxazinyl)、1, 4-ベンゾジオキサニル (benzodioxanyl)、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル (benzoxazolyl)、ベンゾジオキゾリル (benzodioxolyl)、ベンゾジオキシニル (benzodioxinyl)、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル (benzopyranonyl)、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル (benzofuranonyl)、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾチエノ (benzothieno) [3, 2-d] ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル (cinnolinyl)、シクロペンタ [d] ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ [h] キナゾリニル (quinazolinyl)、5, 6-ジヒドロベンゾ [h]、シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2-c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル (furanonyl)、フロ (furo) [3, 2-c] ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5, 8-メタノ (methano)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル (tetrahydroquinazolinyl)、ナフチリジニル (naphthyridinyl)、1, 6-ナフチリジノニル (naphthyridinonyl)、オキサジアゾリル (oxadiazolyl)、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル (oxiranyl)、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル (phenazinyl)、フェノチアジニル (phenothiazinyl)、フェノキサジニル (phenoxazinyl)、フタラジニル (phthalazinyl)、プテリジニル (pteridinyl)、プリニル (purinyl)、ピロリル (pyrrolyl)、ピラゾリル、ピラゾロ (pyrazolo) [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド (pyrido) [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミ

10

20

30

40

50

ジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-d] ピリジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めのない限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）、ここで、 R^a はそれぞれ独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、 R^b はそれぞれ独立して、直接的な結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、 R^c は直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレンの鎖であり、および、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である。

【0051】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルが付着点はヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。

【0052】

「C-ヘテロアリール」は、上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルが付着点はヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。

【0053】

「ヘテロアリールアルキル」は式 $-R^c$ -ヘテロアリールのラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールがヘテロアリールを含む窒素である場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に付着する。ヘテロアリールアルキルラジカルは、アルキレン鎖は、アルキレン鎖について上で定義されるように、随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルは、ヘテロアリール部分、ヘテロアリール基について上で定義されるように、随意に置換される。

【0054】

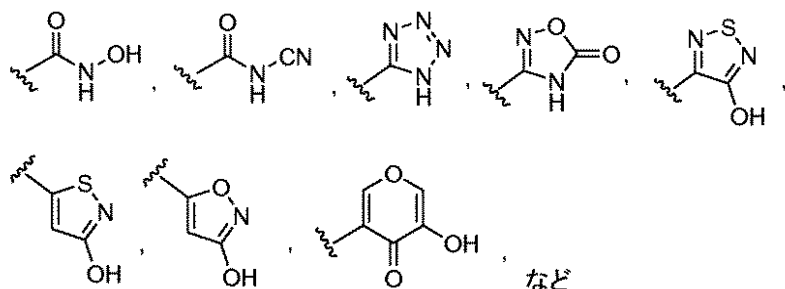
「ヘテロアリールアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールがヘテロアリールを含む窒素である場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に付着する。ヘテロアリールアルコキシラジカルは、アルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように、随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルは、ヘテロアリール部分、ヘテロアリール基について上に定義されるように、随意に置換される。

【0055】

本明細書で使用されるように、「カルボン酸生物学的等価体」は、カルボン酸部分とし

【 0 0 5 6 】

【化 8】



10

【 0 0 5 7 】

化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の不斉中心を含むこともあり、アミノ酸に関して（R）または（S）として、あるいは、（D）または（L）として、絶対立体化学の観点から定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態をもたらすこともある。本明細書に記載される化合物がオレフィンの二重結合または幾何学的な不斉の他の中心を含む場合、および別段の定めが無い限り、化合物がEおよびZの幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）の両方を含むことが意図される。同様に、全ての可能な異性体、同じくそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態、並びに全ての互変異性体も含まれるように意図される。「幾何異性体」との用語は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体（例えば、cisまたはtrans）を指す。「位置異性体」との用語は、ベンゼン環のまわりのオルトー、メター、および、パラ異性体といった、中央の環のまわりの構造異性体を指す。

20

【 0 0 5 8 】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合した同じ原子から構成されるが、異なる三次元構造を有する化合物を指し、これは交換可能ではない。したがって、その様々な立体異性体とその混合物は「エナンチオマー」を含んでおり、その分子構造が互いの重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す。

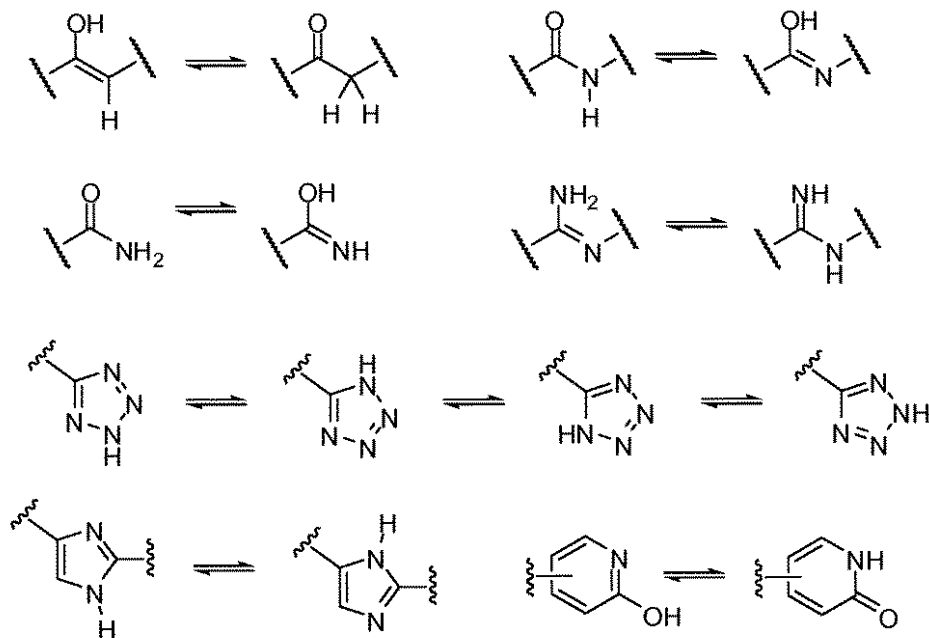
【 0 0 5 9 】

30

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書に示された化合物は、特定の実施形態では互変異性体として存在することもある。互変異性化が起こり得る状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な比率は、物理的状态、温度、溶媒、およびpHを含む複数の要因に依存する。互変体の平衡のいくつかの例としては、以下が挙げられる。

【 0 0 6 0 】

【化 9】



10

【0061】

20

「随意の」または「随意に」は、後に記載される事象または状況が生じるまたは生じない場合があり、この記載が、事象または状況が生じる場合の例を含むことを意図する。例えば、「随意に置換したアリール」は、アリールラジカルが置換されるまたは置換されない場合があり、この記載が、置換されたアリールラジカルおよび置換を有さないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

【0062】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸性および塩基性の両方の追加の塩を含む。本明細書に記載される置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物のいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、全ての薬学的に適切な塩形態を包含するように意図される。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

30

【0063】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、それは、生物学的にまたは他に望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。また、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸 (alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。典型的な塩は故に、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソブチラート、シュウ酸塩、マロナート、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロベンゾエート、安息香酸メチル、ジニトロベンゾエート、フタラート、ベンゼンスルフォナート、トルエンスルフォナート、フェニルアセテート、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルフォナートなどを含む。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図される（例えば、全体として引用することで本明細書に組み込ま

40

50

れる、「Berge S. M. et al., “Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)」を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通している方法と技術に従って塩を生成するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることによって調製されることもある。

【0064】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果および特性を保持する塩を指し、それは、生物学的にまたは他に望ましくないものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への追加から調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンのような金属またはアミンで作られることもある。無機塩基に由来する塩は、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などを含む。有機塩基に由来する塩としては、限定されないが、1級アミン、2級アミン、および3級アミン、自然発生する置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、および塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、クロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアニリン (ethylenedianiline)、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。上記の Berge et al を参照のこと。

【0065】

本明細書で使用されるように、「処置」または「処置すること」または「緩和すること」または「寛解させること」は、本明細書で交換可能に使用される。これらの用語は、限定されないが治療効果および／または予防的な効果を含む、有益なまたは所望の結果を得るための方法を指す。「治療効果」は、処置されている根本的な障害の根絶または寛解を意味する。また、治療効果は、患者が未だに根本的な障害による影響を受け得ることににもかかわらず、患者の改善が観察されるように、根本的な障害に関連した生理学的症状の1以上の根絶または寛解により達成される。予防効果に関して、組成物は、疾患の診断が行われなくとも、特定の疾患を進行する危険のある患者に、または、疾患の1以上の生理学的な症状を報告する患者に投与され得る。

【0066】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、または、加溶媒分解によって、本明細書に記載される生物学的に活性な化合物に変換されることもある化合物を示すよう意図されている。故に、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物活性化合物の前駆物質を指す。プロドラッグは、被験体に投与される時は不活性であり得るが、例えば加水分解により、活性化合物にインビトロで変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物において、溶解度、組織適合性、あるいは遅延放出の利点をもたらすことが多い（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照)。

【0067】

プロドラッグに関する議論は、Higuchi, T., et al., “Prodrugs as Novel Delivery Systems,” A. C. S. Symposium Series, Vol. 14と、Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で与えられ、料文献とも本明細書で引用することで完全に組み込まれる。

【0068】

「プロドラッグ」との用語も、こうしたプロドラッグが哺乳動物の被検体に投与される際に生体内で活性化合物を放出する、任意の共有結合した担体を含むことを意図している。活性化合物のプロドラッグは、本明細書に記載されるように、ルーチン操作またはインビボの何れかで、修飾物が親の活性化合物に切断されるような方法で、活性化合物に存在する官能基の修飾により調製され得る。プロドラッグは化合物を含み、ここで、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプト基は、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物被験体に投与される場合、遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、または遊離メルカプト基にそれぞれ切断される任意の基に結合される。プロドラッグの例は、限定されないが、活性化合物におけるアルコールまたはアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、および安息香酸塩の誘導体などを含む。

10

【0069】

(置換したピラゾリルピリジンの誘導体化合物)

ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物が、本明細書に記載されている。これらの化合物とこれらの化合物を含む組成物は、癌と腫瘍性疾患の処置に役立つ。したがって、本明細書に記載される化合物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、および／または黒色腫などを治療するのに役立つこともある。

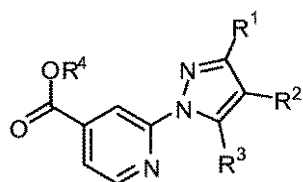
【0070】

1つの実施形態は、式(I)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0071】

20

【化10】



式 (I)

式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、-OH、-OR⁵、-N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

30

R² は、水素、-OH、-OR⁵、-N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R³ は、水素、ハロゲン、-OH、-OR⁵、-N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R⁴ は水素またはアルキルであり、

R⁵ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

40

ただし、

R² と R³ が両方とも水素である場合、R¹ は水素、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルではなく、

あるいは、R¹ と R³ が両方とも水素である場合、R² はメチルまたはトリフルオロメチルではなく、

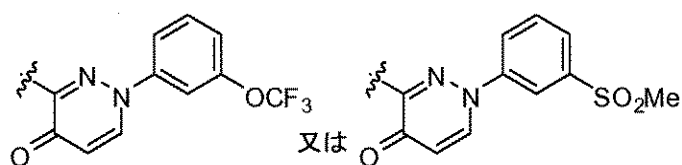
あるいは、R¹ と R³ が両方ともメチルである場合、R² は水素、メチル、またはエチルではなく、

あるいは、R¹ と R² が水素である場合、R³ は

50

【0072】

【化11】



ではないことを前提としている。

【0073】

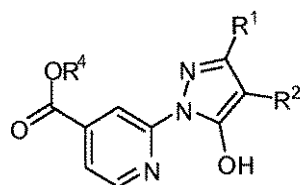
別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 はヒドロキシである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 は $\text{C}_2 - \text{C}_{10}$ アルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 は $-\text{OR}^5$ である。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 $-\text{OR}^5$ はカルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 $-\text{OR}^5$ はアラルキルまたはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 $-\text{OR}^5$ はカルボシクリルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアルキルスルホンから選択された少なくとも1つの置換基によって置換されたフェニルを含む。別の実施形態は、式 (I) の化合物を提供し、 R^3 は4つの位置で置換されたフェニルを含む。

【0074】

1つの実施形態は、式 (II) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0075】

【化12】



式 (II)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0076】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はアリールである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はアラルキルである。

【0077】

別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^2 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^2 はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアリールである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^2 はアリールである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアラルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアラルキルであり、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルは C_1 アルキレン基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルは $C_1 - C_3$ アルキレン基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルは随意に置換されたフェニル基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルはベンジル基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^2 はアラルキルである。

【0078】

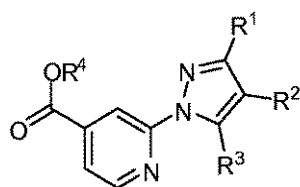
別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はカルボシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^2 はカルボシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^2 はアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^2 はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアリールである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^2 はアリールである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアラルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルは C_1 アルキレン基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルは $C_1 - C_3$ アルキレン基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルは随意に置換されたフェニル基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はアラルキルであり、アラルキルはベンジル基を含む。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^2 はアラルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^1 はカルボシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (I I) の化合物を提供し、 R^4 は水素であり、 R^2 はカルボシクリルアルキルである。

【0079】

1つの実施形態は、式 (I I I) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0080】

【化13】



式 (III)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、 $C_2 - C_{10}$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0081】

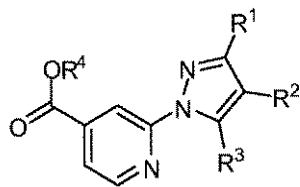
別の実施形態は、式 (III) の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (III) の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (III) の化合物を提供し、 R^3 は $C_2 - C_{10}$ アルキルである。別の実施形態は、式 (III) の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式 (III) の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。

【0082】

1つの実施形態は、式 (IV) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0083】

【化14】



式 (IV)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は $-O-X-Y$ であり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

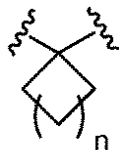
R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、

またはヘテロアリールアルキルであり、

XはC₁ - C₈ アルキレンまたは

【0084】

【化15】



であり、ここでnは0～4であり、および、

Yは水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0085】

別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R⁴は水素である。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R⁴はアルキルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R¹とR²は水素である。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、XはC₁ - C₄ アルキレンである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、XはC₁ - C₂ アルキレンである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、XはC₁ アルキレンである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yは水素である。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yはカルボシクリルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yはアリールである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yはフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yはヘテロアリールである。

【0086】

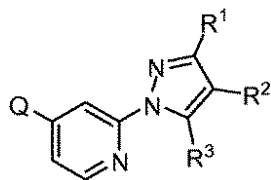
別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R¹は水素である。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R²は水素である。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R¹とR²は水素であり、XはC₁ - C₂ アルキレンである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R¹とR²は水素であり、XはC₁ アルキレンである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R¹とR²は水素であり、XはC₁ - C₂ アルキレンであり、Yはフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R¹とR²は水素であり、XはC₁ アルキレンであり、Yはフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R⁴は水素であり、R¹とR²は水素であり、XはC₁ - C₂ アルキレンであり、Yはフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R⁴は水素であり、R¹とR²は水素であり、XはC₁ アルキレンであり、Yはフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yはアルコキシ、アラルコキシ、またはシクロアルキルアルコキシで随意に置換されたフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、Yはアルケニルまたはアラルキルで随意に置換されたフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R⁴は水素であり、R¹およびR²は水素であり、XはC₁ - C₂ アルキレンであり、Yはアルコキシ、アラルコキシ、またはシクロアルキルアルコキシで随意に置換されたフェニルである。別の実施形態は、式(I V)の化合物を提供し、R⁴は水素であり、R¹とR²は水素であり、XはC₁ - C₂ アルキレンであり、Yはアルケニルまたはアラルキルで随意に置換されたフェニルである。

【0087】

いくつかの実施形態では、置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物のカルボン酸またはエステル基は、カルボン酸生物学的等価体と取り替えられる。1つの実施形態は、式(V I I)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0088】

【化 1 6】



式 (VII)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

Q は、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0089】

別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、ここで、 R^2 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^1 は水素、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルではなく、あるいは、 R^1 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^2 はメチル、トリフルオロメチル、臭素、または塩素ではなく、あるいは、 R^1 と R^3 が両方ともメチルである場合、 R^2 は水素、メチル、またはエチルではない。

【0090】

別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 はヒドロキシである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 は C_{2-10} アルキルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 は $-OR^5$ である。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 $-OR^5$ はアラルキルまたはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシル、またはアルキルスルホンから選ばれた少なくとも1つの置換基によって置換されたフェニルである。別の実施形態は、式 (VII) の化合物を提供し、 R^3 は4-位置で置換されたフェニルである。

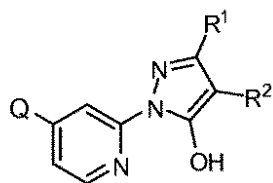
【0091】

1つの実施形態は、式 (VII) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、

幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0092】

【化17】



式 (VIII)

10

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

Q は、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

20

【0093】

別の実施形態は、式 (VIII) の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (VIII) の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (VIII) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はアルキルである。別の実施形態は、式 (VIII) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (VIII) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はアリールである。別の実施形態は、式 (VIII) の化合物を提供し、 R^1 または R^2 はアラルキルである。

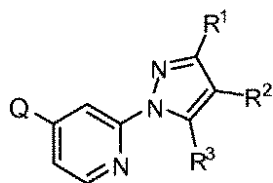
【0094】

30

1つの実施形態は、式 (IX) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0095】

【化18】



式 (IX)

40

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、 C_2-C_{10} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテ

50

ロアリアルアルキルであり、

Qは、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0096】

別の実施形態は、式(I X)の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式(I X)の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式(I X)の化合物を提供し、 R^3 は C_2-C_{10} アルキルである。別の実施形態は、式(I X)の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式(I X)の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。

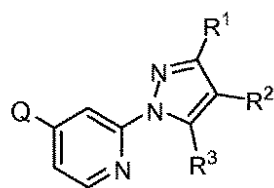
10

【0097】

1つの実施形態は、式(X)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキッド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0098】

【化19】



式(X)

20

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

30

R^3 は $-O-X-Y$ であり、

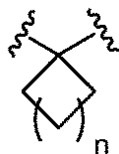
Qは、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

Xは C_1-C_8 アルキレンまたは

【0099】

【化20】



40

であり、ここでnは0~4であり、および、

Yは水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0100】

別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式(X)の化合物を

50

提供し、 R^1 と R^2 は水素である。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Xは C_1-C_4 アルキレンである。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Xは C_1-C_2 アルキレンである。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Xは C_1 アルキレンである。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Yは水素である。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Yはカルボシクリルである。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Yはアリールである。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Yはフェニルである。別の実施形態は、式(X)の化合物を提供し、Yはヘテロアリールである。

【0101】

(置換されたピラゾリルピリダジン(Pyrazolylpyridazine)誘導体化合物)

10

ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する置換されたピラゾリルピリダジンの誘導体化合物が、本明細書に記載されている。これらの化合物とこれらの化合物を含む組成物は、癌と腫瘍性疾患の処置に役立つ。したがって、本明細書に記載される化合物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、および/または黒色腫などを治療するのに役立つこともある。

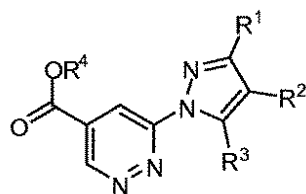
【0102】

1つの実施形態は、式(V)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキッド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0103】

【化21】

20



式(V)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

30

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

40

【0104】

別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 はヒドロキシである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 は C_2-C_{10} アルキルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 は $-OR^5$ である。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 $-OR^5$ はアラルキルまたはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキルま

50

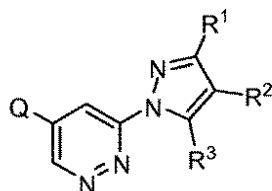
たはヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアルキルスルホンから選ばれた少なくとも1つの置換基によって置換されてフェニルである。別の実施形態は、式(V)の化合物を提供し、 R^3 は4-位置で置換されたフェニルである。

【0105】

1つの実施形態は、式(XI)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキソド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0106】

【化22】



式(XI)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

Qは、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0107】

別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 はヒドロキシである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 は C_2-C_{10} アルキルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 は $-OR^5$ である。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 $-OR^5$ はアラルキルまたはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ア

ルコキシ、またはアルキルスルホンから選ばれた少なくとも1つの置換基によって置換されたフェニルである。別の実施形態は、式(XI)の化合物を提供し、 R^3 は4-位置で置換されたフェニルである。

【0108】

(置換されたピラゾリルピリミジン(Pyrazolylpyrimidine)の誘導体化合物)

ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する置換されたピラゾリルピリミジンの誘導体化合物が、本明細書に記載されている。これらの化合物とこれらの化合物を含む組成物は、癌と腫瘍性疾患の処置に役立つ。したがって、本明細書に記載される化合物は、前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、および/または黒色腫などを治療するのに役立つこともある。

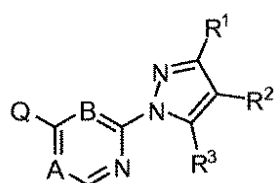
10

【0109】

1つの実施形態は、式(XII)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0110】

【化23】



式(XII)

20

式中、

Qは、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、

AはNであり、BはCHであり、あるいは、AはCHであり、BはNであり、あるいは、AはC-OHであり、BはCHであり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

30

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

ただし、 R^1 、 R^2 、および R^3 がすべて水素とは限らないことを前提とする。

40

【0111】

別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、AはNであり、BはCHである。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、AはCHであり、BはNである。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、AはC-OHであり、BはCHである。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、Qは $-CO_2R^4$ であり、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、Qは $-CO_2R^4$ であり、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、Qは $-C(O)N(H)CN$ である。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、Qは $-C(O)N(H)OH$ である。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、Qはテトラゾリルである。別の実施形態は、式(XII)の化合物を提供し、 R^3 はヒドロキシである。別の

50

実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^3 は $C_2 - C_{10}$ アルキルである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^3 はアラルキルである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^3 は $-OR^5$ である。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 $-OR^5$ はアラルキルまたはヘテロアリールアルキルである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 $-OR^5$ はカルボシクリルアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^3 はアリールである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^1 は水素である。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は両方とも水素である。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^3 は、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアルキルスルホンから選ばれた少なくとも 1 つの置換基によって置換されたフェニルである。別の実施形態は、式 (X I I) の化合物を提供し、 R^3 は 4 - 位置で置換されたフェニルを含む。

10

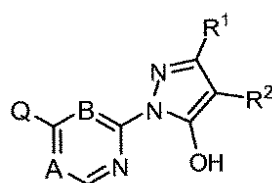
【0112】

1 つの実施形態は、式 (X I I I) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0113】

20

【化24】



式 (XIII)

式中、

Q は、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-C(O)N(H)OH$ 、またはテトラゾリルであり、

30

A は N であり、 B は CH であり、あるいは、 A は CH であり、 B は N であり、あるいは、 A は $C-OH$ であり、 B は CH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

40

【0114】

別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 A は N であり、 B は CH である。別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 A は CH であり、 B は N である。別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 A は $C-OH$ であり、 B は CH である。別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 Q は $-CO_2R^4$ であり、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 Q は $-CO_2R^4$ であり、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 Q は $-C(O)N(H)CN$ である。別の実施形態は、式 (X I I I) の化合物を提供し、 Q は

50

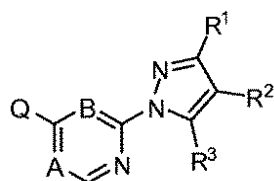
—C(O)N(H)OHである。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、Qはテトラゾリルである。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、R⁴は水素である。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、R⁴はアルキルである。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、R¹またはR²はアルキルである。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、R¹またはR²はカルボシクリルである。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、R¹またはR²はアリールである。別の実施形態は、式(XIII)の化合物を提供し、R¹またはR²はアラルキルである。

【0115】

1つの実施形態は、式(XIV)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を提供し、

【0116】

【化25】



式 (XIV)

式中、

Qは、—CO₂R⁴、—C(O)N(H)CN、—C(O)N(H)OH、またはテトラゾリルであり、

AはNであり、BはCHであり、あるいは、AはCHであり、BはNであり、あるいは、AはC—OHであり、BはCHであり、

R¹は、水素、ハロゲン、—OH、—OR⁵、—N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R²は、水素、ハロゲン、—OH、—OR⁵、—N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R³は—O—X—Yであり、

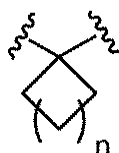
R⁴は水素またはアルキルであり、

R⁵はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

XはC₁—C₈アルキレンまたは

【0117】

【化26】



であり、ここでnは0～4であり、および、

Yは水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0118】

別の実施形態は、式(XIV)の化合物を提供し、AはNであり、BはCHである。別の実施形態は、式(XIV)の化合物を提供し、AはCHであり、BはNである。別の実施形態は、式(XIV)の化合物を提供し、AはC—OHであり、BはCHである。別の実施形態は、式(XIV)の化合物を提供し、Qは—CO₂R⁴であり、R⁴は水素であ

る。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Q は $-CO_2R^4$ であり、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Q は $-C(O)N(H)CN$ である。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Q は $-C(O)N(H)OH$ である。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Q はテトラゾリルである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、 R^4 は水素である。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、 R^4 はアルキルである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、 R^1 と R^2 は水素である。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、X は C_1-C_4 アルキレンである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、X は C_1-C_2 アルキレンである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、X は C_1 アルキレンである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Y は水素である。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Y はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Y はアリールである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Y はフェニルである。別の実施形態は、式 (X I V) の化合物を提供し、Y はヘテロアリールである。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物は、表 1 で提供される構造を有する。

【0120】

【表 1 - 1】

表 1

化学合成 実施例	構造	名称
1		2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
2		2-(3-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
3		2-(5-ヒドロキシ-3,4-ジメチル1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
4		2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
5		2-(3-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
6		2-(5-ヒドロキシ-3-プロピル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【 0 1 2 1】

【表 1 - 2】

化学合成 実施例	構造	名称
7		2-(3-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
8		2-(3-ベンジル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
9		2-(5-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
10		2-(5-ヒドロキシ-3-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
11		2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
12		2-(5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【 0 1 2 2 】

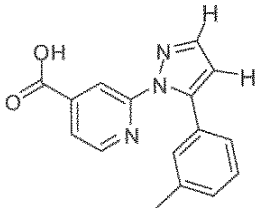
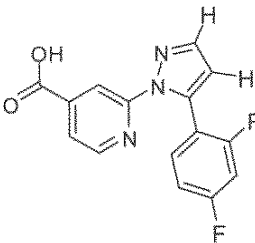
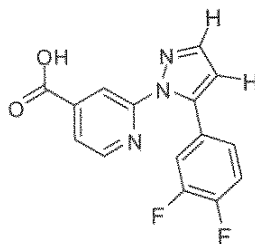
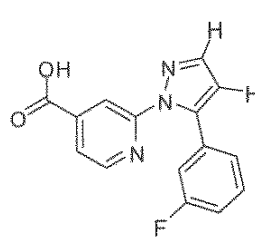
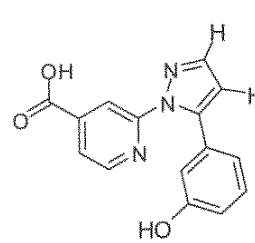
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化学合成 実施例	構造	名称
13		2-(5-m-トリル-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸
14		2-(5-(2,4-ジフルオロフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソ ニコチン酸
15		2-(5-(3,4-ジフルオロフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソ ニコチン酸
16		2-(5-(3-フルオロフェニル)-1H- ピラゾール-1-イル)イソニコチ ン酸
17		2-(5-(3-ヒドロキシフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソ ニコチン酸

【 0 1 2 3】

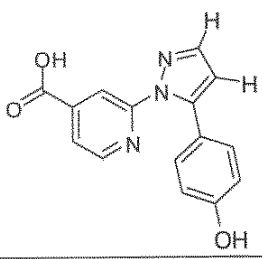
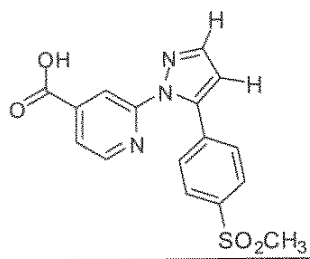
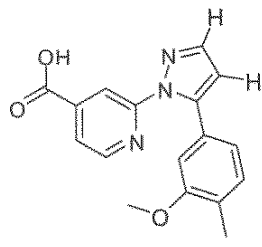
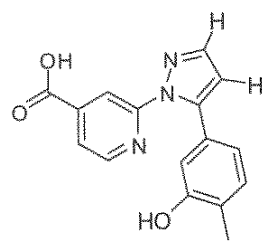
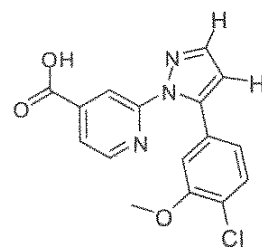
10

20

30

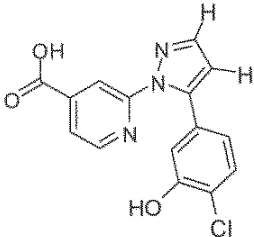
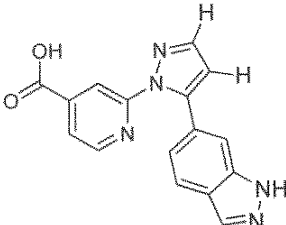
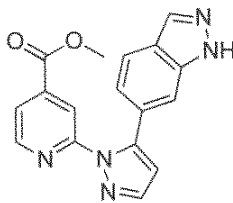
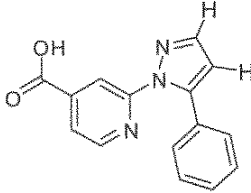
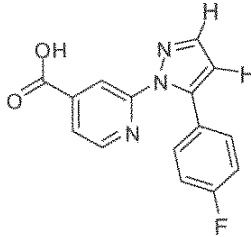
40

【表 1 - 4】

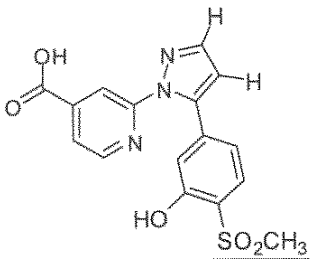
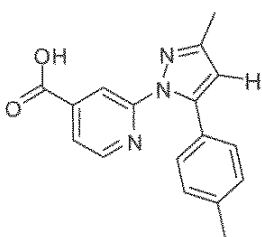
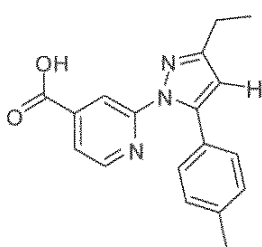
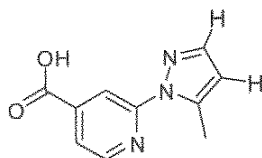
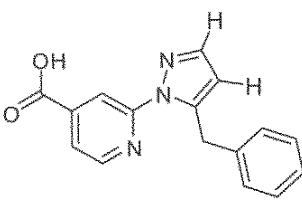
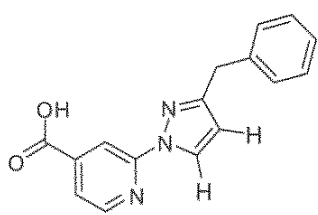
化学合成 実施例	構造	名称
18		2-(5-(4-ヒドロキシフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソ ニコチン酸
19		2-(5-(4-(メチルスルホニル)フェ ニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イ ソニコチン酸
20		2-(5-(3-メトキシ-4-メチルフェ ニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イ ソニコチン酸
21		2-(5-(3-ヒドロキシ-4-メチルフ ェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸
22		2-(5-(4-クロロ-3-メトキシフェ ニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イ ソニコチン酸

【0 1 2 4】

【表 1 - 5】

化学合成 実施例	構造	名称
23		2-(5-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
24		2-[5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
25		メチル 2-[5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート
26		2-(5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
27		2-(5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【表 1 - 6】

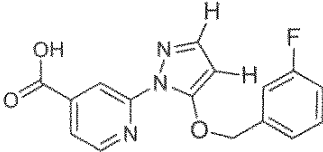
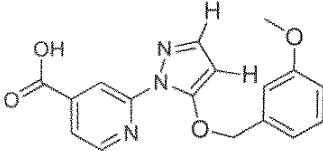
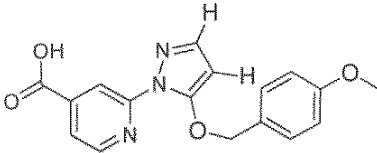
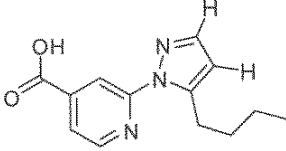
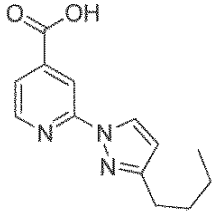
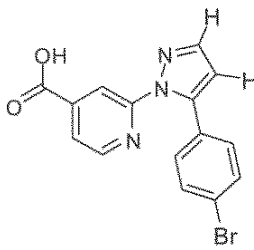
化学合成 実施例	構造	名称
28		2-(5-(3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
29		2-(3-メチル-5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
30		2-(3-エチル-5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
31		2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
32		2-(5-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
33		2-(3-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【表 1 - 7】

化学合成 実施例	構造	名称
34		2-(5-フェネチル1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸
35		2-(3-フェネチル 1H-ピラゾール-1- イル)イソニコチ ン酸
36		2-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラ ゾール-1-イル)イソニコチン酸
37		2-(5-メトキシ-3-メチル-1H-ピラ ゾール-1-イル)イソニコチン酸
38		2-(5-(ベンジルオキシ)-3-メチル -1H-ピラゾール-1-イル)イソニ コチン酸
39		2-(5-(ベンジルオキシ)-1H-ピラ ゾール-1-イル)イソニコチン酸
40		2-{5-[(4-フルオロベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリ ジン-4-カルボン酸

【 0 1 2 7 】

【表 1 - 8】

化学合成 実施例	構造	名称
41		2-{5-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
42		2-{5-[(3-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
43		2-{5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
44		2-(5-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸
45		2-(3-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸
46		2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

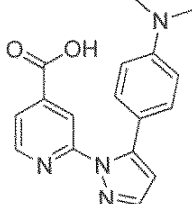
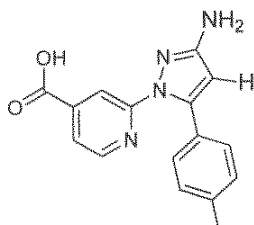
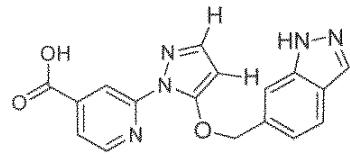
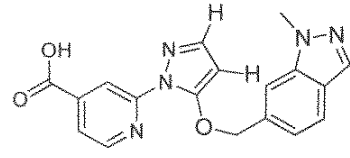
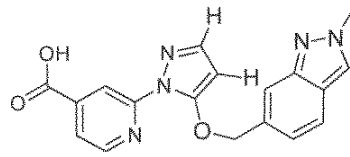
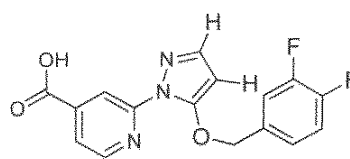
10

20

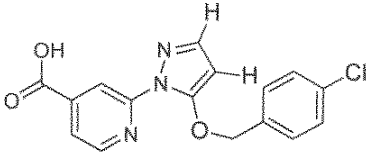
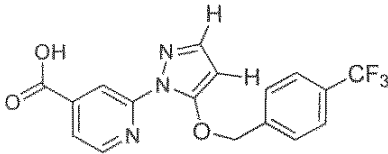
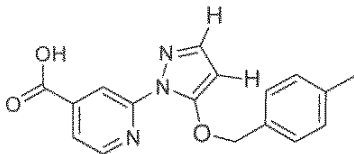
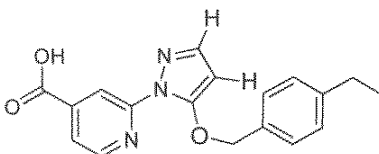
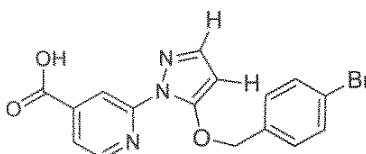
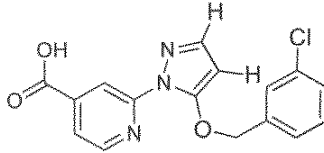
30

40

【表 1 - 9】

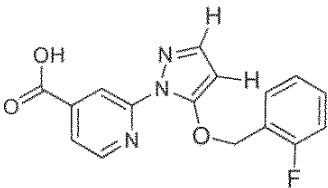
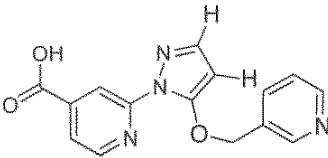
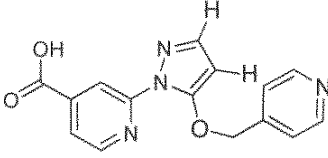
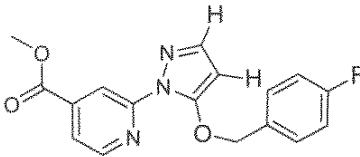
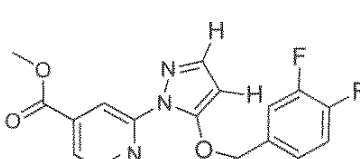
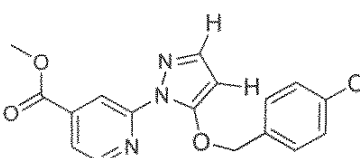
化学合成 実施例	構造	名称
47		2-{5-[4-(ジメチルアミノ)フェニ ル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリ ジン-4-カルボン酸
48		2-[3-アミノ-5-(4-メチルフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボン酸
49		2-[5-(1H-インダゾール-6-イルメ トキシ)-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸
50		2-{5-[(1-メチル-1H-インダゾー ル-6-イル)メトキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カルボ ン酸
51		2-{5-[(1-メチル-1H-インダゾー ル-6-イル)メトキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カルボ ン酸
52		2-{5-[(3,4-ジフルオロペ ンジル)オキシ]-1H-ピラ ゾール-1-イル}ピリジン -4-カルボン酸

【表 1 - 1 0】

化学合成 実施例	構造	名称
53		2-{5-[(4-クロロベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール -1-イル}ピリジン-4-カル ボン酸
54		2-(5-{[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]オキシ}-1H-ピラゾール -1-イル)ピリジン-4-カルボン 酸
55		2-{5-[(4-メチルベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリ ジン-4-カルボン酸
56		2-{5-[(4-エチルベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール -1-イル}ピリジン-4-カル ボン酸
57		2-{5-[(4-ブロモベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリ ジン-4-カルボン酸
58		2-{5-[(3-クロロベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリ ジン-4-カルボン酸

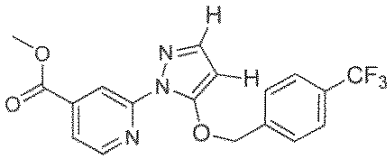
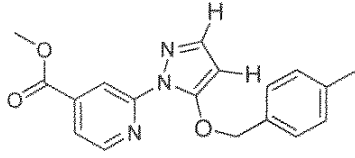
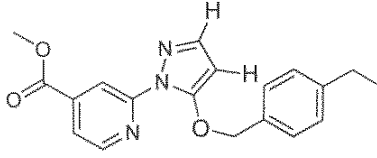
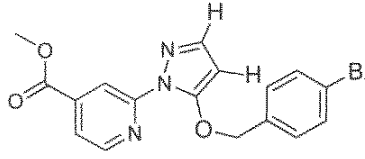
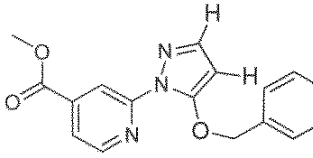
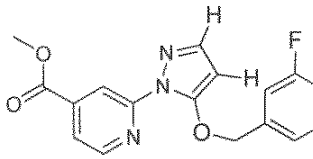
【 0 1 3 0 】

【表 1 - 1 1】

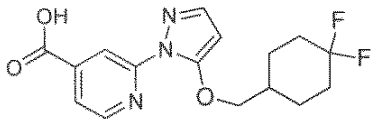
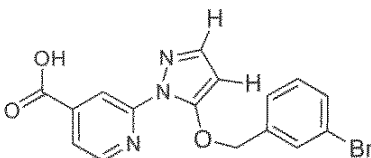
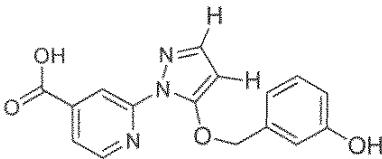
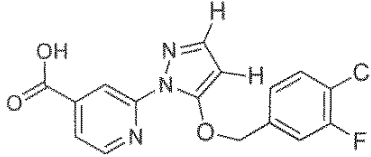
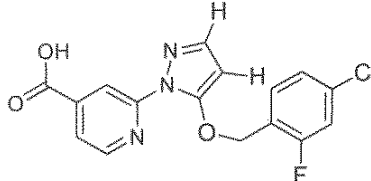
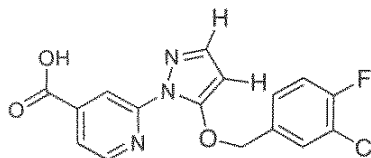
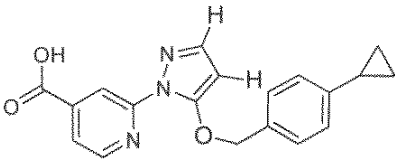
化学合成 実施例	構造	名称
59		2-[5-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
60		2-[5-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
61		2-[5-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
62		メチル 2-[5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボキシラート
63		メチル 2-[5-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボキシラート
64		メチル 2-[5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボキシラート

【 0 1 3 1 】

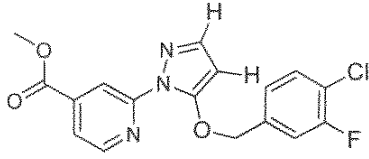
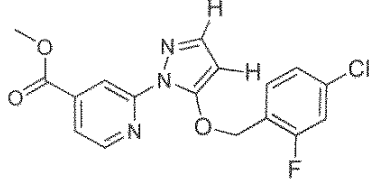
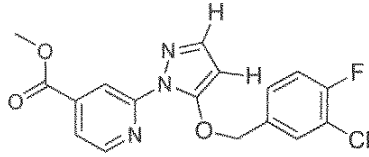
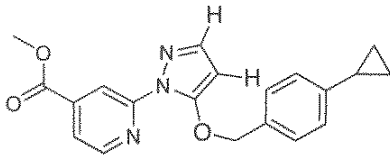
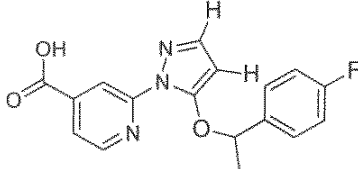
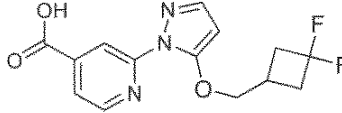
【表 1 - 1 2】

化学合成 実施例	構造	名称
65		メチル 2-{5-[[4-(トリフルオロ メチル)ベンジル]オキシ]-1H-ピ ラゾール-1-イル}ピリジン-4-カ ルボキシラート
66		メチル 2-{5-[[4-メチルベンジ ル]オキシ]-1H-ピラゾール-1-イ ル}ピリジン-4-カルボキシラ ート
67		メチル 2-{5-[[4-エチルベンジ ル]オキシ]-1H-ピラゾール-1-イ ル}ピリジン-4-カルボキシラ ート
68		メチル 2-{5-[[4-プロモベンジ ル]オキシ]-1H-ピラゾール-1-イ ル}ピリジン-4-カルボキシラ ート
69		メチル 2-[5-(ベンジルオキ シ)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボキシラート
70		メチル 2-{5-[[3-フルオロベン ジル]オキシ]-1H-ピラゾール-1- イル}ピリジン-4-カルボキシラ ート

【表 1 - 1 3】

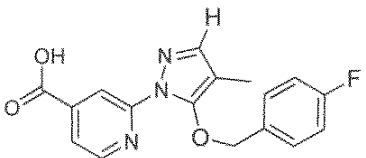
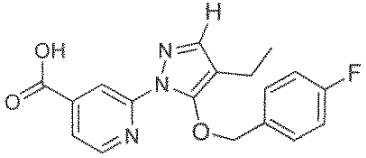
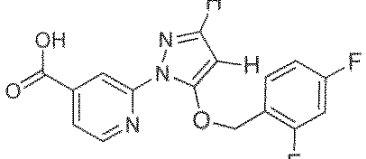
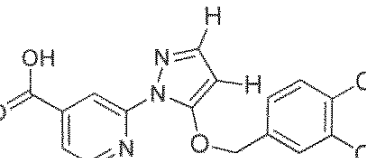
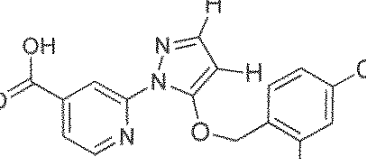
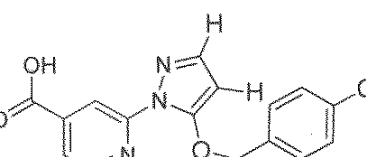
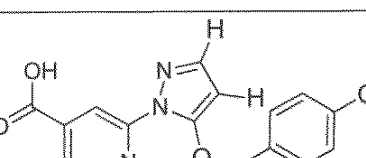
化学合成 実施例	構造	名称
71		2-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
72		2-{5-[(3-ブロモベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
73		2-{5-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
74		2-{5-[(4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
75		2-{5-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
76		2-{5-[(3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
77		2-{5-[(4-シクロプロピルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 1 4】

化学合成 実施例	構造	名称
78		メチル 2-{5-[(4-クロロ-3-フル オロベンジル)オキシ]-1H-ピラ ゾール-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート
79		メチル 2-{5-[(4-クロロ-2-フル オロベンジル)オキシ]-1H-ピラ ゾール-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート
80		メチル 2-{5-[(3-クロロ-4-フル オロベンジル)オキシ]-1H-ピラ ゾール-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート
81		メチル 2-{5-[(4-シクロプロピ ルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カルボ キシラート
82		2-[5-[1-(4-フルオロフェニル)エ トキシ]ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボン酸
83		2-[5-[(3,3-ジフルオロシクロブ チル)メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 3 4 】

【表 1 - 1 5】

化学合成 実施例	構造	名称
84		2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-メチルピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
85		2-[4-エチル-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
86		2-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
87		2-[5-[(3,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
88		2-[5-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
89		2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
90		2-[5-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 1 6】

化学合成 実施例	構造	名称
91		2-[5-[[4-クロロ-3-(トリフルオロ メチル)フェニル]メトキシ]ピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸
92		2-[5-[(3-クロロ-4-メチルフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸
93		2-[5-[(3-フルオロ-4-メチルフェ ニル)メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸
94		2-[5-[(2,3-ジフルオロ4-メチル フェニル)メトキシ]ピラゾール -1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
95		2-[5-[(3-クロロ-4-エチルフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸
96		2-[5-[(4-エチル-3-フルオロフェ ニル)メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸
97		2-[5-[(3-シアノフェニル)メトキ シ]ピラゾール-1-イル]ピリジン -4-カルボン酸

【 0 1 3 6 】

【表 1 - 1 7】

化学合成 実施例	構造	名称
98		メチル 2-[5-[(4-シアノフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボキシラ ート
99		2-[5-[(4-シアノフェニル)メトキ シ]ピラゾール-1-イル]ピリジン -4-カルボン酸
100		メチル 2-[5-[(3-クロロ-4-メチ ルフェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カルボキ シラート
101		メチル 2-[5-[(3-フルオロ-4-メ チルフェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カルボ キシラート
102		メチル 2-[5-[(3-クロロ-4-エチ ルフェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カルボキ シラート
103		メチル 2-[5-[(2,3-ジフルオロ4- メチルフェニル)メトキシ]ピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4-カル ボキシラート

【 0 1 3 7 】

【表 1 - 1 8】

化学合成 実施例	構造	名称
104		メチル 2-[5-[(4-エチル-3-フル オロフェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カルボ キシラート
105		2-[5-[(4-クロロ-2-フェニルメト キシフェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カルボ ン酸
106		2-[5-[[4-クロロ-2-(シクロプロピ ルメトキシ)フェニル]メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリジン-4- カルボン酸
107		2-[5-[(4-クロロ-2-プロポキシフ ェニル)メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン酸
108		2-[5-[[4-クロロ-2-(2,2,2-トリフ ルオロエトキシ)フェニル]メト キシ]ピラゾール-1-イル]ピリジ ン-4-カルボン酸
109		2-[5-[(4-フルオロフェニル)メト キシ]-4-(2-ヒドロキシエチル)ピ ラゾール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸

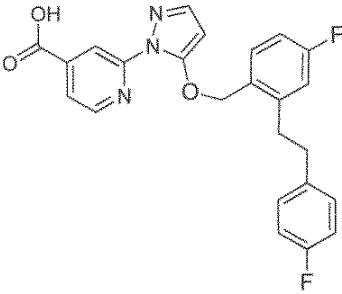
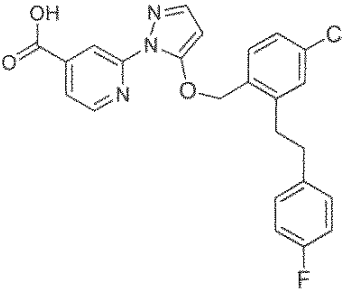
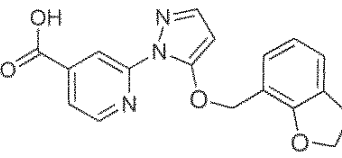
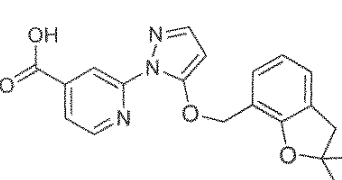
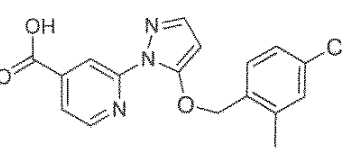
【表 1 - 1 9】

化学合成 実施例	構造	名称
110		2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
111		2-[5-[(2-ブトキシ 4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
112		2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メチルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
113		2-[5-[(4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
114		2-[5-[(2-ブタン-2-イルオキシ4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
115		2-[5-[(4-クロロ-2-エトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 0】

化学合成 実施例	構造	名称
116		2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
117		2-[5-[[4-クロロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
118		2-[5-[[4-フルオロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
119		2-[5-[[4-フルオロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
120		2-[5-[[4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 1】

化学合成 実施例	構造	名称
121		2-[5-[[4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
122		2-[5-[[4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
123		2-[5-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
124		2-[5-[(2,2-ジメチル3H-1-ベンゾフラン-7-イル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
125		2-[5-[[4-シアノ-2-メチルフェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

化学合成 実施例	構造	名称
126		2-[5-[(4-シアノ-2-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
127		2-[5-[(4-クロロ-2-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
128		2-[5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
129		2-[5-[(2-エチル-4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
130		2-[5-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
131		2-[5-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
132		2-[5-[(2,4-ジメチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 3】

化学合成 実施例	構造	名称
133		2-[5-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
134		2-[5-[(2-シアノ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
135		2-[5-[(2-エチル-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
136		2-[5-[[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
137		2-[5-[[4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
138		2-[5-[[4-クロロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 4】

化学合成 実施例	構造	名称
139		2-[5-[[4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
140		2-[5-[[4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
141		2-[5-[[4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
142		2-[5-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
143		2-[5-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
144		2-[5-[(4-ヨード-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 4 4 】

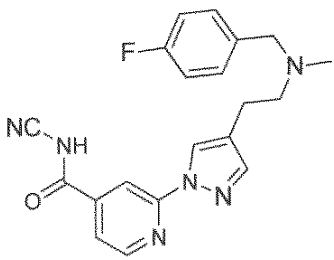
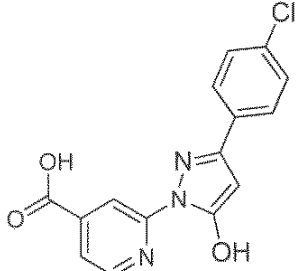
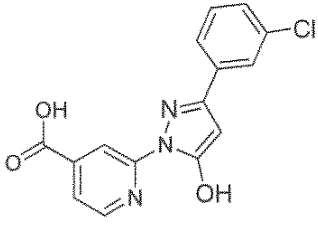
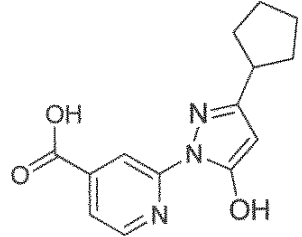
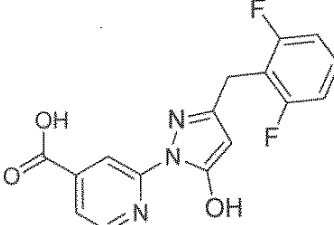
【表 1 - 2 5】

化学合成 実施例	構造	名称
145		2-[5-[(4-ヨード-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
146		2-[5-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
147		2-[5-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
148		2-[5-[(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
149		2-[5-[(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
150		2-[5-[(2-クロロ-4-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 6】

化学合成 実施例	構造	名称
151		2-[5-[(4-エチル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
152		2-[5-[(2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
153		2-[5-[(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
154		2-[5-[(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
155		2-[5-[(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
156		2-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 7】

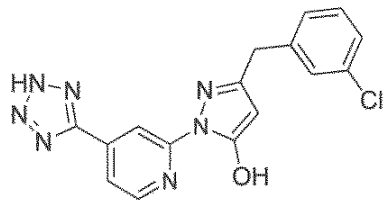
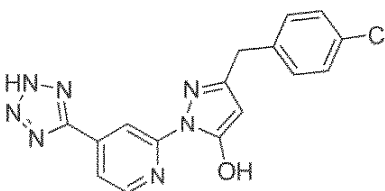
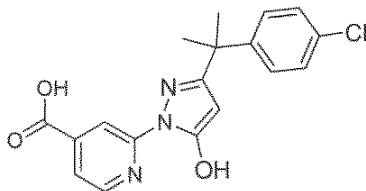
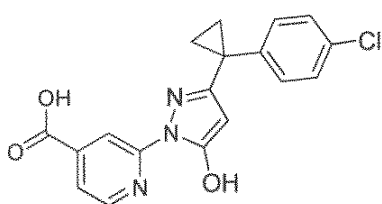
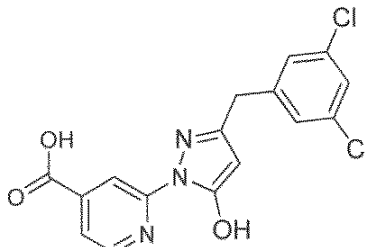
化学合成 実施例	構造	名称
157		N-シアノ-2-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキサミド
158		2-[3-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
159		2-[3-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
160		2-(3-シクロペンチル-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸
161		2-[3-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 2 8】

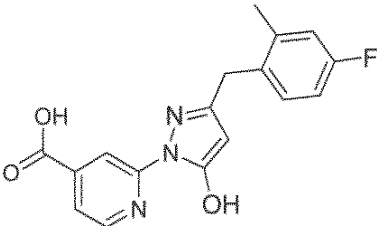
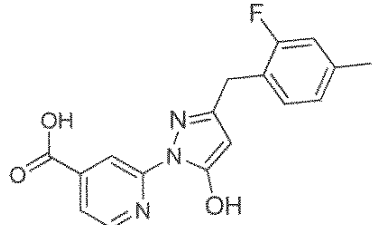
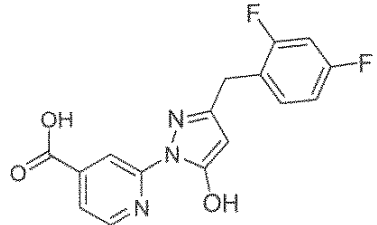
化学合成 実施例	構造	名称
162		2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニル エチル)ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボン酸
163		2-[3-[(2-クロロフェニル)メチ ル]-5-ヒドロキシピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン酸
164		2-[3-[(3-クロロフェニル)メチ ル]-5-ヒドロキシピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン酸
165		2-[3-[(4-クロロフェニル)メチ ル]-5-ヒドロキシピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン酸
166		5-(1-フェニルエチル)-2-[4-(1H- テトラゾール-5-イル)ピリジン -2-イル]ピラゾール-3-オル
167		5-[(2-クロロフェニル)メチ ル]-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イ ル)ピリジン-2-イル]ピラゾール -3-オル

【 0 1 4 8 】

【表 1 - 2 9】

化学合成 実施例	構造	名称
168		5-[(3-クロロフェニル)メチ ル]-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イ ル)ピリジン-2-イル]ピラゾール -3-オル
169		5-[(4-クロロフェニル)メチ ル]-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イ ル)ピリジン-2-イル]ピラゾール -3-オル
170		2-[3-[2-(4-クロロフェニル)プロ パン-2-イル]-5-ヒドロキシピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸
171		2-[3-[1-(4-クロロフェニル)シク ロプロピル]-5-ヒドロキシピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸
172		2-[3-[(3,5-ジクロロフェニル)メ チル]-5-ヒドロキシピラゾール -1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【表 1 - 3 0】

化学合成 実施例	構造	名称
173		2-[3-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
174		2-[3-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
175		2-[3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 5 0】

追加の実施形態では、本明細書に開示される置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物は、表 2 の化合物から選ばれる。

【 0 1 5 1】

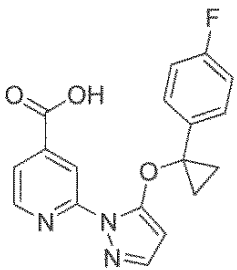
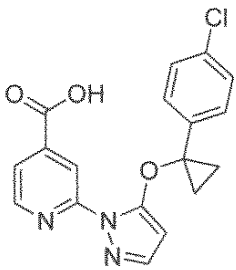
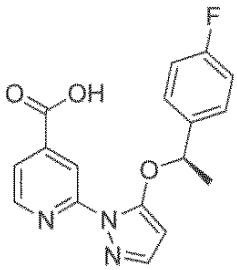
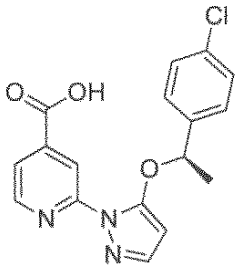
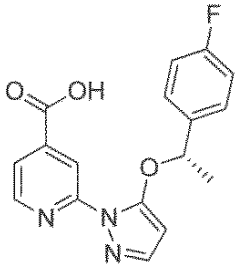
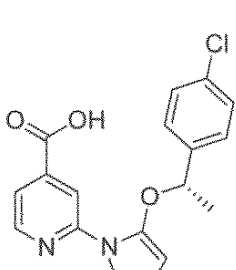
10

20

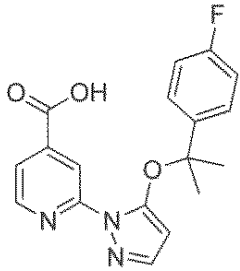
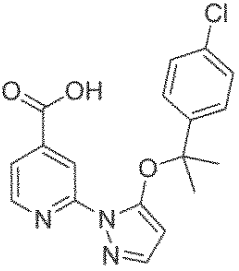
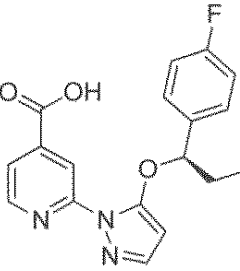
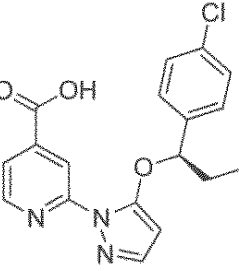
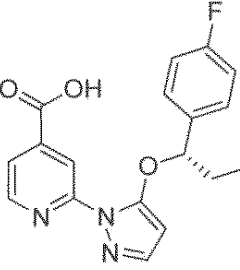
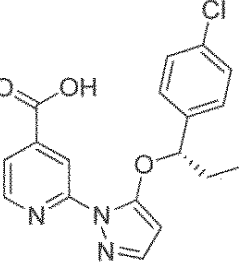
30

【表 2 - 1】

表 2

 2-(5-([1-(4-フルオロフェニル)シクロ プロピル]オキシ)-1H-ピラゾール-1-イ ル)ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([1-(4-クロロフェニル)シクロプロ ピル]オキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピ リジン-4-カルボン酸	10
 2-{5-[(1<i>R</i>)-1-(4-フルオロフェニル)エ トキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジ ン-4-カルボン酸	 2-{5-[(1<i>R</i>)-1-(4-クロロフェニル)エトキ シ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4- カルボン酸	20
 2-{5-[(1<i>S</i>)-1-(4-フルオロフェニル)エト キシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン -4-カルボン酸	 2-{5-[(1<i>S</i>)-1-(4-クロロフェニル)エトキ シ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4- カルボン酸	30
		40

【表 2 - 2】

 2-(5-([2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イル]オキシ)-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル]オキシ)-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸
 2-(5-([(1<i>R</i>)-1-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([(1<i>R</i>)-1-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
 2-(5-([(1<i>S</i>)-1-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([(1<i>S</i>)-1-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 5 3】

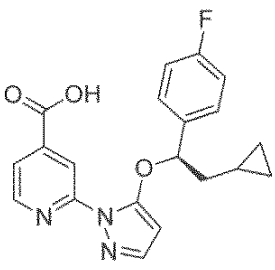
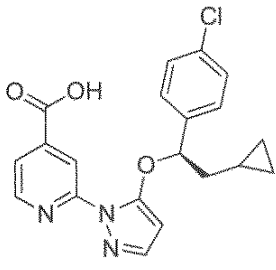
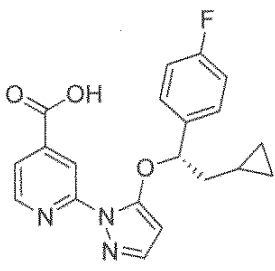
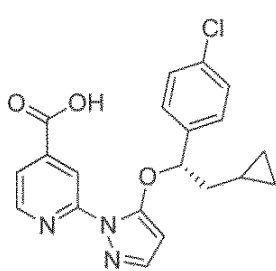
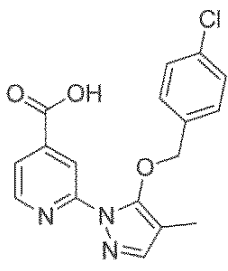
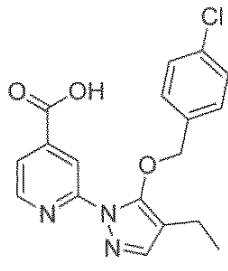
10

20

30

40

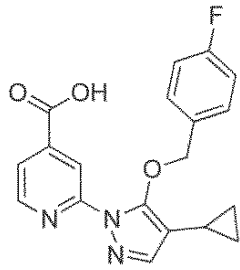
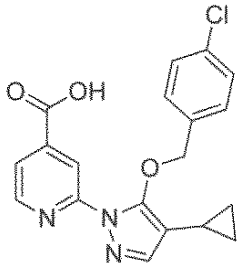
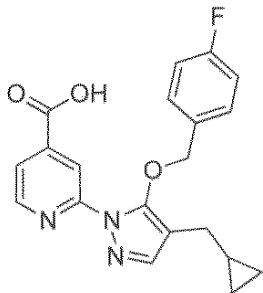
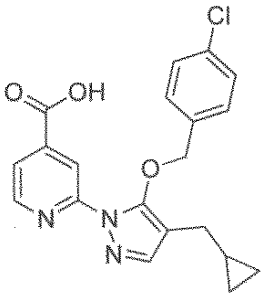
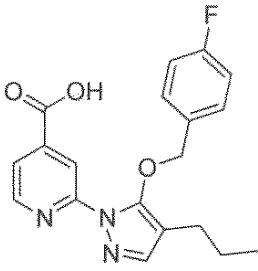
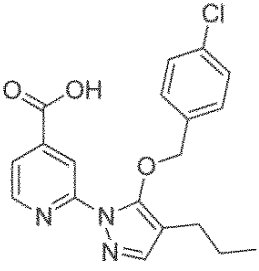
【表 2 - 3】

 2-{5-[(1<i>R</i>)-2-シクロプロピル-1-(4-フル オロフェニル)エトキシ]-1<i>H</i>-ピラゾー ル-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[(1<i>R</i>)-2-シクロプロピル-1-(4-クロロ フェニル)エトキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イ ル}ピリジン-4-カルボン酸	10
 2-{5-[(1<i>S</i>)-2-シクロプロピル-1-(4-フル オロフェニル)エトキシ]-1<i>H</i>-ピラゾー ル-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[(1<i>S</i>)-2-シクロプロピル-1-(4-クロロ フェニル)エトキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イ ル}ピリジン-4-カルボン酸	20
 2-{5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-4-メ チル-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン -4-カルボン酸	 2-{4-エチル-5-[(4-クロロベンジル)オキ シ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4- カルボン酸	30

40

【 0 1 5 4】

【表 2 - 4】

 2-{4-シクロプロピル-5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-4-シクロプロピル-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
 2-{4-(シクロプロピルメチル)-5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{4-(シクロプロピルメチル)-5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
 2-{5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-プロピル-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-4-プロピル-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 5 5】

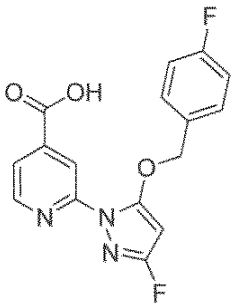
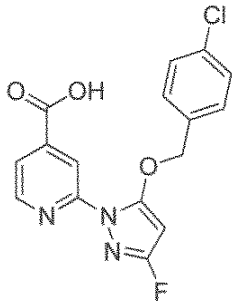
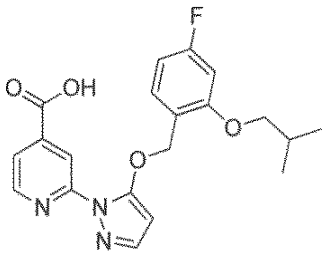
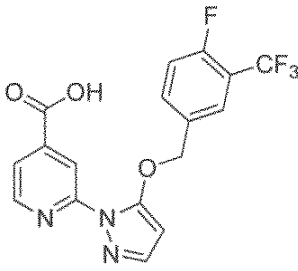
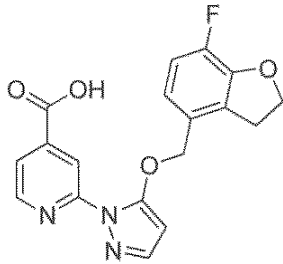
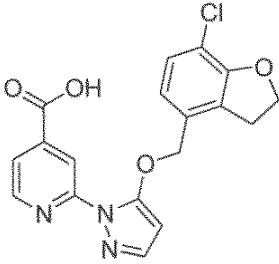
10

20

30

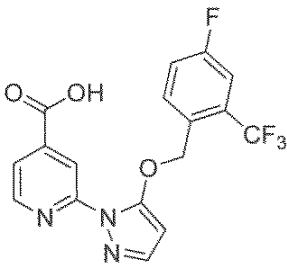
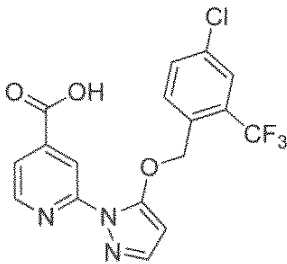
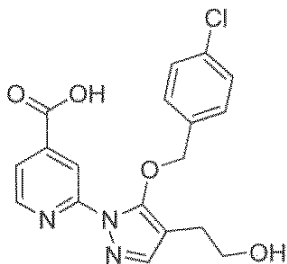
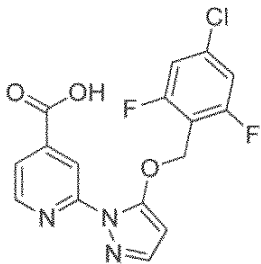
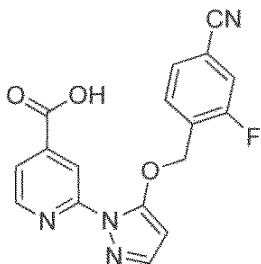
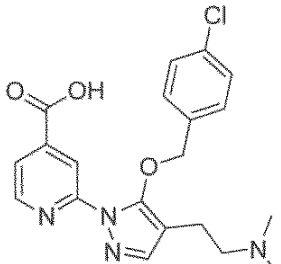
40

【表 2 - 5】

 2-{3-フルオロ-5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{3-フルオロ-5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
 2-{5-[[4-フルオロ-2-(2-メチルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
 2-{5-[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メトキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[(7-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル)メトキシ]-1<i>H</i>-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【 0 1 5 6】

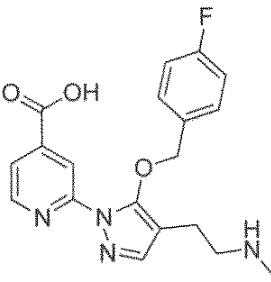
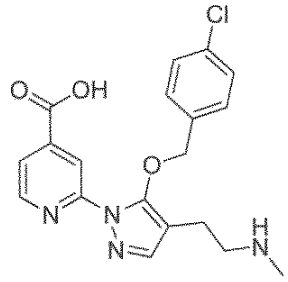
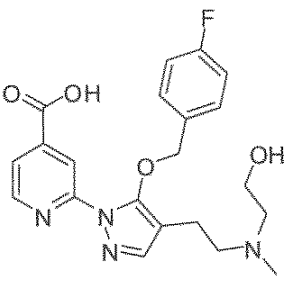
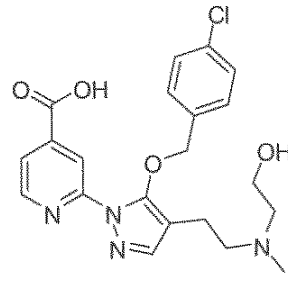
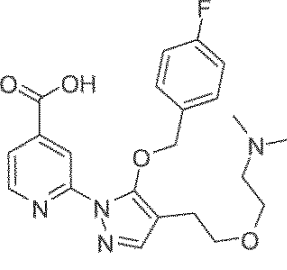
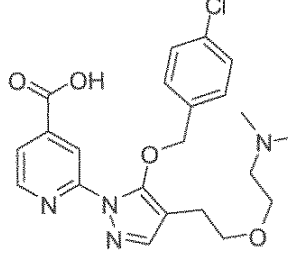
【表 2 - 6】

 2-(5-([4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	10
 2-(5-([4-クロロベンジル]オキシ)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([4-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	20
 2-(5-([4-シアノ-2-フルオロベンジル]オキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	 2-(5-([4-クロロベンジル]オキシ)-4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	30

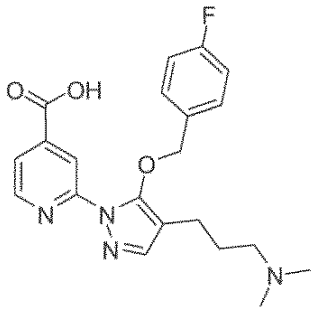
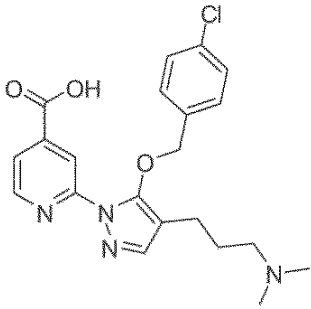
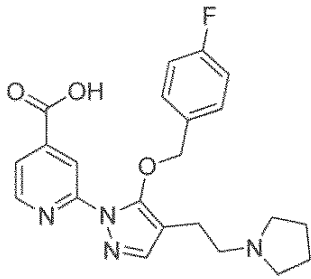
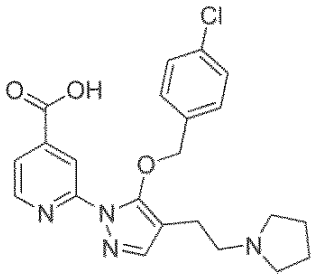
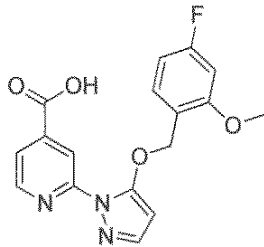
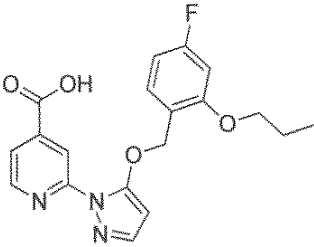
40

【0157】

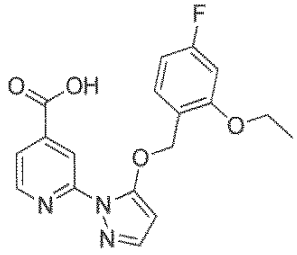
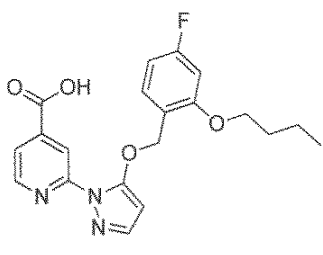
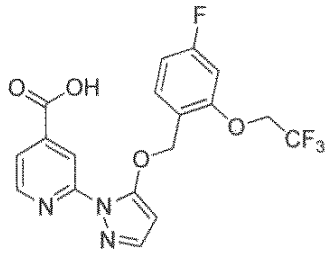
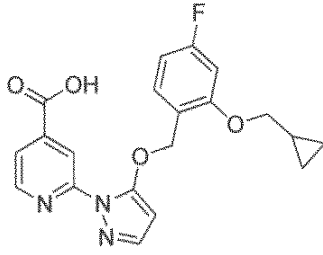
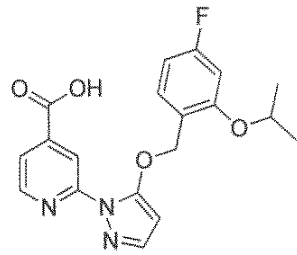
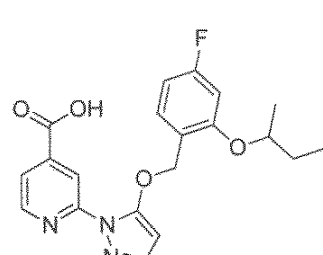
【表 2 - 7】

 2-{5-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-4-[2-(メチルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	 2-{5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-4-[2-(メチルアミノ)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸
 2-{5-(4-フルオロベンジルオキシ)-4-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル}イソニコチン酸	 2-{5-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル}イソニコチン酸
 2-(4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-5-(4-フルオロベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	 2-(5-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【表 2 - 8】

 2-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(4-フルオロベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	 2-(5-(4-クロロベンジルオキシ)-4-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	10
 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	 2-[5-[(4-クロロフェニル)メトキシ]-4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	20
 2-[5-[(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)メトキシ]-4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	 2-[5-[(4-フルオロ-2-プロポキシフェニル)メトキシ]-4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	40

【表 2 - 9】

 2-[5-[(2-エトキシ4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	 2-[5-[(2-ブトキシ4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
 2-[5-[[4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	 2-[5-[[2-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸
 2-[5-[[4-フルオロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	 2-[5-[(2-ブタン-2-イルオキシ4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0160】

(置換されたピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン、およびピラゾリルピリミジンの誘導体化合物の調製)

市販の化学製品および／または化学の文献に記載された化合物をはじめとして、本明細書に記載される反応で使用される化合物は、当業者に知られている有機合成技術に従って作られる。「市販の化学製品」は、Acros Organics (ペンシルベニア州ピッツバーグ), Aldrich Chemical (Sigma Chemical and Flukaを含む。ウィスコンシン州ミルウォーキー), Apin Chemicals Ltd. (イギリス・ミルトンパーク), Avocado Res

10

20

30

40

50

earch (イギリス・ランカシャー), BDH Inc. (カナダ・トロント), Bionet (イギリス・コーンウォール), Chemservice Inc. (ペンシルベニア州ウェストチェスター), Crescent Chemical Co. (ニューヨーク州ハウボジ), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (ニューヨーク州ロチェスター), Fisher Scientific Co. (ペンシルベニア州ピッツバーグ), Fisons Chemicals (イギリス・レスタシャー), Frontier Scientific (ユタ州ローガン), ICN Biomedicals, Inc. (カリフォルニア州コストメサ), Key Organics (イギリス・コーンウォール), Lancaster Synthesis (ニューハンプシャー州ウィンドハム), Maybridge Chemical Co. Ltd. (イギリス・コーンウォール), Parish Chemical Co. (ユタ州オレム), Pfaltz & Bauer, Inc. (コネチカット州ウォーターベリー), Polyorganix (テキサス州ヒューストン), Pierce Chemical Co. (イリノイ州ロックフォード), Riedel de Haen AG (ドイツ・ハノーファー), Spectrum Quality Product, Inc. (ニュージャージー州ニューブランズウィック), TCI America (オレゴン州ポートランド), Trans World Chemicals, Inc. (メリーランド州ロックヴィル)、および Wako Chemicals USA, Inc. (バージニア州リッチモンド) を含む標準的な商用源から得られる。

10

20

【0161】

当業者に知られている方法は、様々な書籍やデータベースを介して特定される。本明細書に記載の化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述し、または、調製を記載した記事を参照する適切な参考文献や論文は、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992. を含む。本明細書に記載される化合物の調製に役立つ反応物の合成を詳述し、または、調製を記載する記事を参照する追加の適切な参考文献や論文は、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5; Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reaction

30

40

50

s, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes. を含む。

【0162】

特定の類似した反応物も同様に、ほとんどの公共の図書館や大学図書館で利用可能な米国化学学会のケミカル・アブストラクト・サービスによって調製された既知の化学製品の索引を介して、および、ライン・データベース（詳細についてはワシントンDCの米国化学学会に連絡してもよい）上で、特定されてもよい。知られているが、カタログでは市販されていない化学製品は、カスタム化学合成商社によって調製されることもあり、標準的な薬品供給商社（例えば上に列挙したもの）の多くは、カスタム合成サービスを提供している。本明細書に記載される置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物の医薬品の塩の調製と選択についての参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

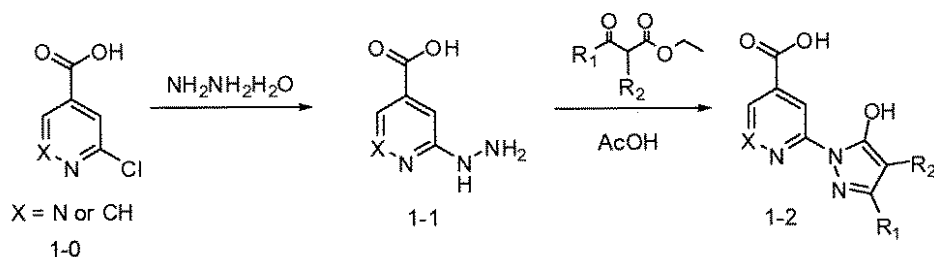
【0163】

置換されたピラゾリルピリジンとピラゾリルピリダジンの誘導体化合物は、模式図1-8で以下に記載された一般的な合成経路によって調製される。

【0164】

【化27】

模式図1



【0165】

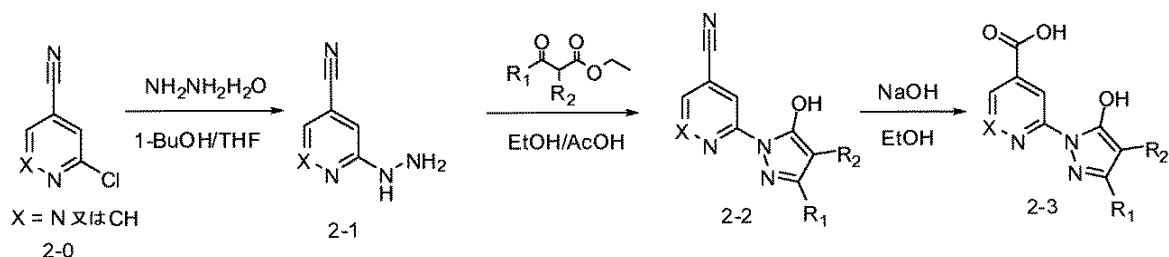
化合物1-2などの化合物を調製する1つの方法が、模式図1で提供される。2-クロロイソニコチン酸または6-クロロピリダジン-4-カルボン酸を、還流条件（例えば、

約 100 °C) 下で 1, 4-ジオキサンなどの有機溶媒中でヒドラジン水化物で処理することで、中間物 1-1 を得る。その後、加熱条件下で AcOH において置換されたアセトアセチルエステルと反応させることで、化合物 s 1-2 が得られる。

【0166】

【化28】

模式図2



10

【0167】

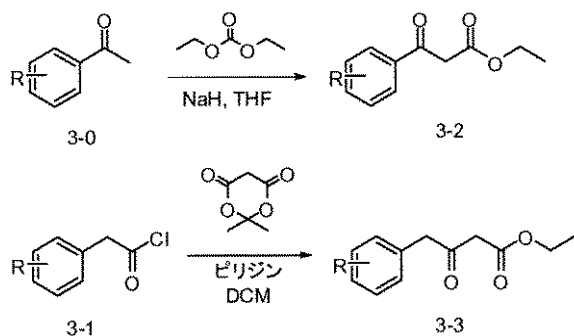
化合物 2-3 などの化合物を調製する方法が模式図 2 で提供される。2-クロロイソニコチノニトリルまたは 6-クロロピリダジン-4-カルボニトリルを、高温（例えば約 60-100 °C）でアルコール性溶媒（1-ブタノールなど）と有機溶媒（THF など）の混合物中でヒドラジン水化物で処理し、中間物 2-1 を得る。その後、酢酸の存在下で還流するまで加熱させたアルコール性溶媒（エタノールなど）の混合物中でアセトアセチルエステルを反応させることで、環化したヒドロキシピラゾールピリジン中間物 2-2 が得られる。エタノール中で濃縮した水酸化ナトリウム溶液（5-10 N など）を使用する加水分解により、酸 2-3 が得られる。

20

【0168】

【化29】

模式図3



30

【0169】

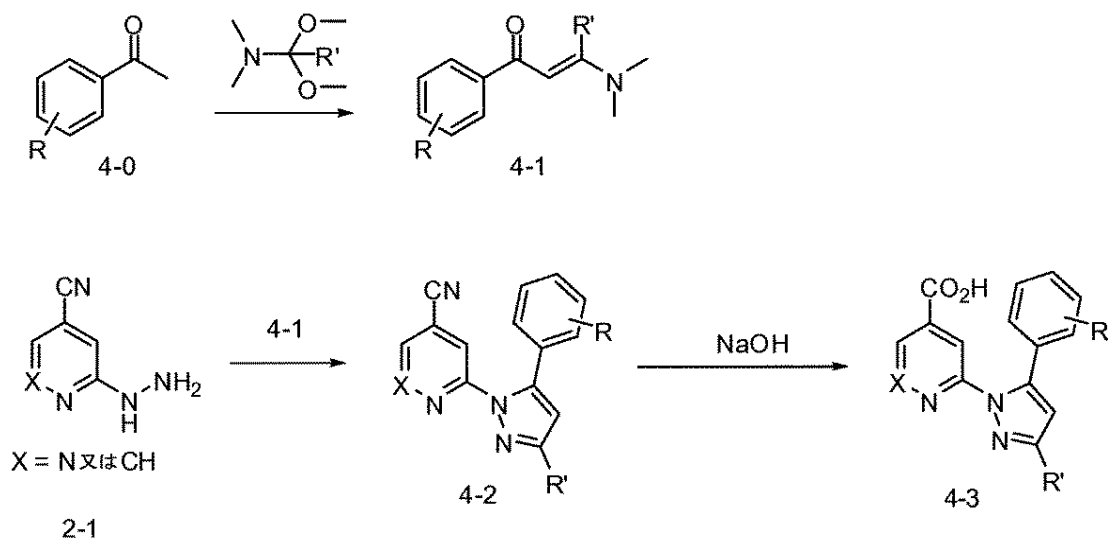
アセトアセチルエステルを調製する 2 つの方法が模式図 3 で提供される。最初の方法では、置換されたアセトフェノン、THF などの有機溶媒中で炭酸ジエチルと水素化ナトリウムで処理することで、ケトエステル 3-2 を得る。第 2 の方法では、DCM のような有機溶媒中で、ピリジンなどの塩基存在下で、塩化アセチルを 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンで処理することで、中間物 3-3 を得る。3-2 と 3-3 などのケトエステルを、2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル、6-ヒドラジニルピリダジン-4-カルボニトリル、2-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリル、または 6-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルで濃縮することで、ヒドロキシピラゾールピリジン、ヒドロキシピラゾールピリダジン、およびヒドロキシピラゾールピリミジンのアナログが得られる。

40

【0170】

【化 3 0】

模式図4



10

【0 1 7 1】

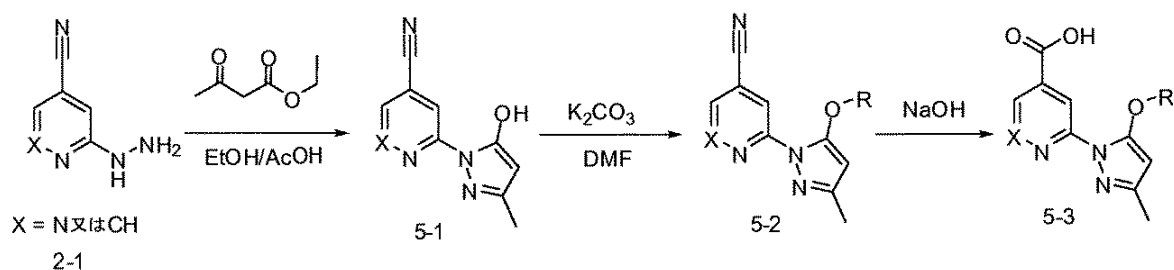
化合物 4-3 などの化合物を調製する方法が模式図 4 で提供される。加熱条件（例えば約 100-120 °C）下で DMF-DMA または (1, 1-ジメトキシエチル)-ジメチルアミンのいずれかと、置換されたアセトフェンを反応させることで、中間物 4-1 を得る。その後、加熱条件下で、2-メトキシエタノール（塩酸塩が使用される場合）または酢酸の存在下でのエタノール（化合物 2-1 の遊離塩基が使用される場合）などのアルコール溶媒中で、遊離塩基または塩酸塩のいずれかとして、2-ヒドラジリイソニコチノニトリル (hydrazylisonicotinonitrile) または 6-ヒドラジニルピリダジン (hydrazinylpyridazine)-4-カルボニトリルを用いて環化することで、中間物 4-2 を得る。加熱されたエタノール中の濃縮した水酸化ナトリウム溶液 (5-10 M) を使用するニトリル基の加水分解により、酸性の製品 4-3 が得られる。

20

【0 1 7 2】

【化 3 1】

模式図5



40

【0 1 7 3】

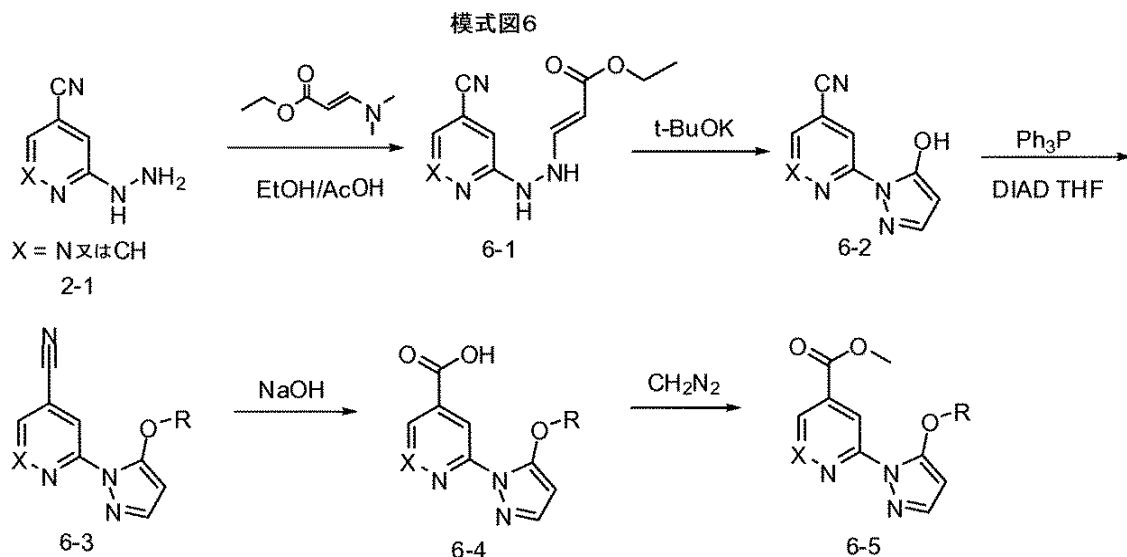
化合物 5-3 などの化合物を調製する方法が模式図 5 で提供される。酢酸の存在下で、エタノールのようなアルコール性溶媒中のエチル 3-オキソブタノアート (oxobutanoate) を用いる、2-ヒドラジリイソニコチノニトリル (hydrazylisonicotinonitrile) または 6-ヒドラジニルピリダジン (hydrazinylpyridazine)-4-カルボニトリルの環化により、中間物 5-1 を得る。塩基、例えば K₂CO₃ の存在下で、DMF のような有機溶媒中で臭化アルキルまたはヨウ化アルキルなどのハロゲン化アルキルを使用するヒドロキシル基のアルキル化により、製品 5-2 が得られる。その後、アルコール中の濃縮した NaOH を使用する

50

加水分解により、酸性の製品 5-3 が得られる。

【0174】

【化32】



10

【0175】

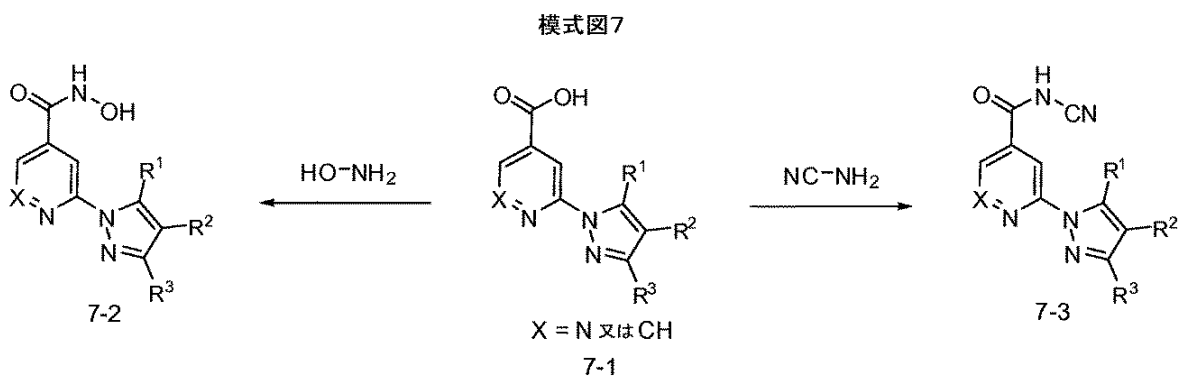
化合物 6-4 と 6-5 のような化合物を調製する方法が模式図 6 で提供される。2-ヒ
ドラジニル-イソニコチノニトリルまたは 6-ヒドラジニルピリダジン-4-カルボニ
トリルは、酢酸の存在下でエタノール中のエチル (2E)-3-(ジメチルアミノ) p r o
p-2-エノエートと反応して、中間物 6-1 を与える。カリウム t-ブトキシドなどの
強塩基による処理後、ヒドロキシピラゾール中間物 6-2 が得られる。中間物 6-2 が T
H F のような有機溶媒中で、アルコール、D I A D などのアザジカルボキシラート、トリ
フェニルホスフィンなどのリガンドで処理される光延反応によって、Oアルキル化とN-
アルキル化の製品の混合物が得られる。フラッシュカラムクロマトグラフィーを介した分
離によって、所望のOアルキル化製品 6-3 が得られ、これはその後、酸 6-4 へと加水
分解される。その後、酸を T H F などの有機溶媒中で過剰なジアゾメタン (例えば、10
と同等) で処理することで、メチルエステル (化合物 6-5) を得る。

20

30

【0176】

【化33】



40

【0177】

式 7-2 と 7-3 の化合物を調製する方法が模式図 7 で提供される。室温で 1~24 時
間、DMF などの溶媒中で H A T U のようなカップリング試薬の存在下でヒドロキシルア
ミン塩酸塩で酸 7-1 を処理することで、化合物 7-2 を得る。化合物 7-1 も同様に用
いて化合物 7-3 のような N-アシルシアナミド (a c y l c y a n a m i d e s) を
調製することができる。室温で 1~24 時間、DMF のような溶媒中で、H A T U のよう
な酸性のカップリング試薬の存在下でシアナミドで 7-1 を処理することで、化合物 7-

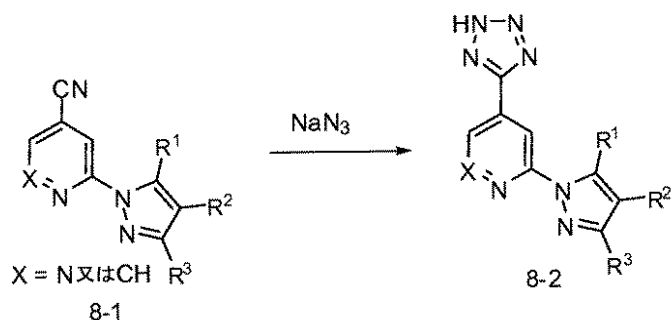
50

3を得る。

【0178】

【化34】

模式図8



10

【0179】

式8-2の化合物を調製する方法が模式図8で提供される。DMF中でアジ化ナトリウムと塩化アンモニウムを用いてニトリル中間物8-1を処理し、その後、2～24時間、90℃に加熱することによって、所望のテトラゾール誘導体8-2を得る。

【0180】

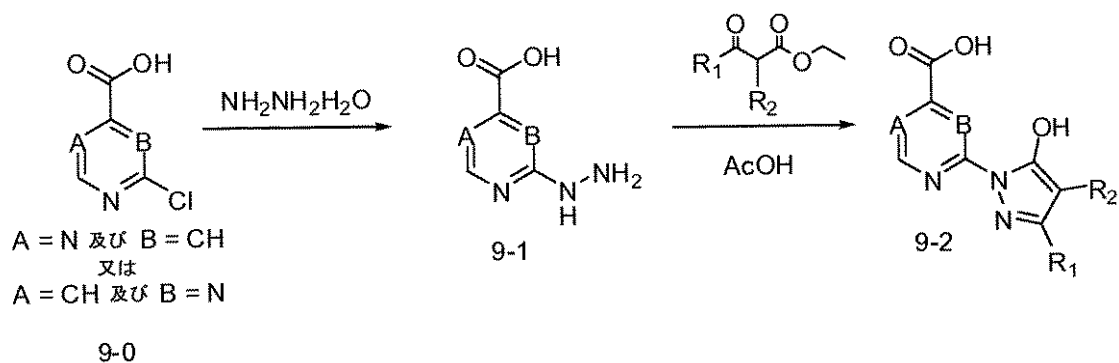
置換されたピラゾリルピリミジンの誘導体化合物は、模式図9-15で以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。

20

【0181】

【化35】

模式図9



30

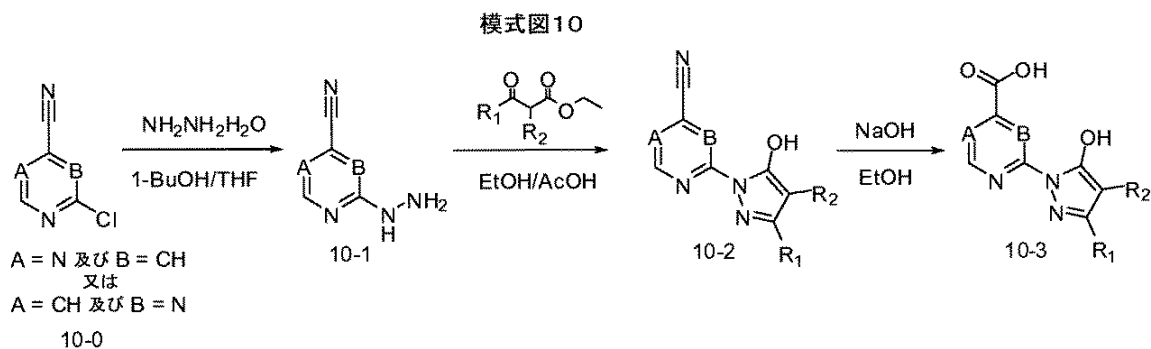
【0182】

化合物9-2のような化合物を調製する1つの方法が模式図9で提供される。6-クロロピリミジン-4-カルボン酸または2-クロロピリミジン-4-カルボン酸を、還流条件（例えば約100℃）下で、1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中でヒドラジン水化物を用いて処理することで、中間物9-1を得る。その後、加熱条件下でAcOHの中で置換されたアセトアセチルエステルと反応させることにより、化合物9-2が得られる。

40

【0183】

【化 3 6】



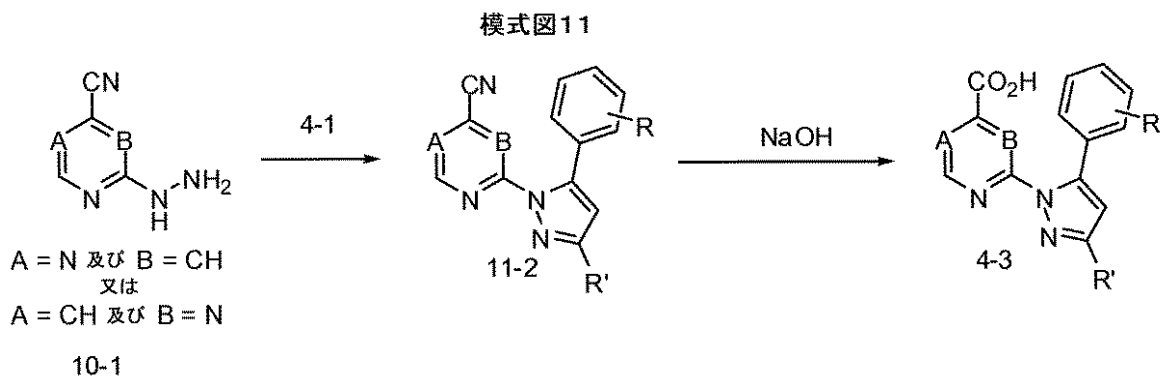
【0184】

化合物 10-3 のような化合物を調製する方法が模式図 10 で提供される。2-クロロピリミジン-4-カルボニトリルまたは 6-クロロピリミジン-4-カルボニトリルを、高温（例えば約 60-100 °C）でアルコール性溶媒（1-ブタノールなど）と有機溶媒（THF など）の混合物中でヒドラジン水化物を用いて処理することで、中間物 10-1 を得る。その後、酢酸の存在下で還流するまで加熱させたアルコール性溶媒（エタノールなど）の混合物中でアセトアセチルエステルを反応させることで、環化したヒドロキシピラゾールピリジン中間物 10-2 が得られる。エタノール中で濃縮した水酸化ナトリウム溶液（5-10 N など）を使用する加水分解により、酸 10-3 が得られる。

20

【0185】

【化 3 7】



【0186】

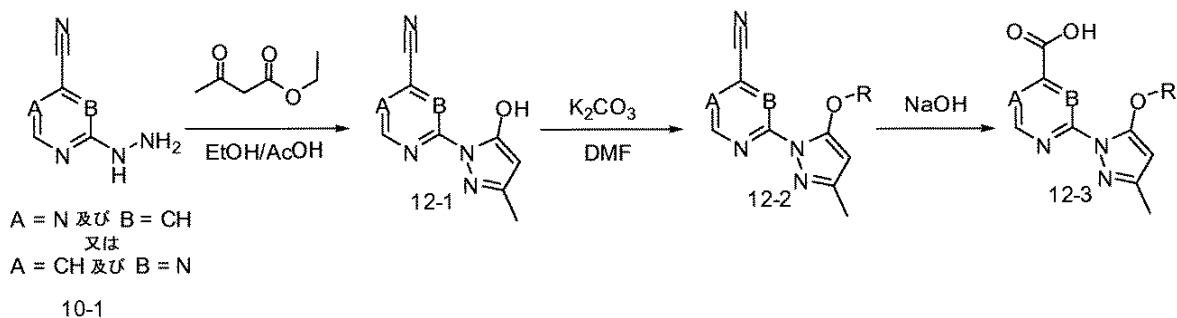
化合物 11-3 のような化合物を調製する方法が模式図 11 で提供される。加熱条件下で、2-メトキシエタノール（塩酸塩が使用される場合）または酢酸の存在下でのエタノール（化合物 10-1 の遊離塩基が使用される場合）などのアルコール溶媒中で、遊離塩基または塩酸塩のいずれかとして、2-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルまたは 6-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルを中間物 4-1 で環化することで、中間物 11-2 を得る。加熱による、エタノール中の濃縮した水酸化ナトリウム溶液（5-10 M）を使用するニトリル基の加水分解によって、酸性の製品 11-3 が得られる。

40

【0187】

【化 3 8】

模式図12



10

【0188】

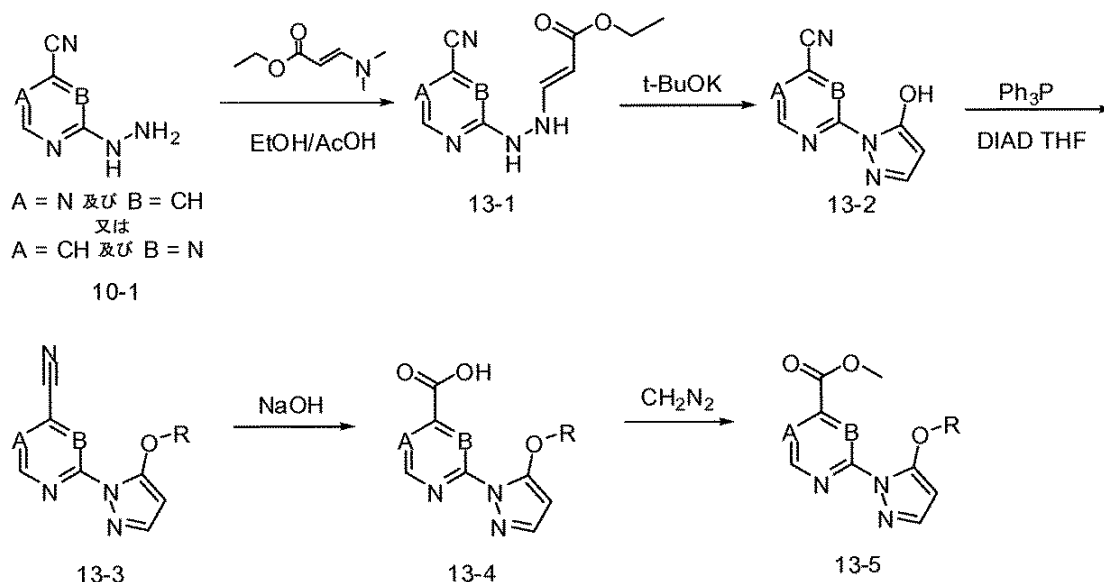
化合物 12-3 のような化合物を調製する方法が模式図 12 で提供される。酢酸の存在下でエタノールのようなアルコール性溶媒中のエチル 3-オキソブタノートをを用いる、2-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルまたは 6-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルの環化により、中間物 12-1 を得る。塩基、例えば K_2CO_3 の存在下で、DMF のような有機溶媒中で臭化アルキルまたはヨウ化アルキルなどのハロゲン化アルキルを使用するヒドロキシル基のアルキル化により、製品 12-2 が得られる。その後、アルコール中の濃縮した NaOH を使用する加水分解により、酸性の製品 12-3 が得られる。

20

【0189】

【化 3 9】

模式図13



30

【0190】

化合物 13-4 または 13-5 のような化合物を調製する方法が模式図 13 で提供される。2-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルまたは 6-ヒドラジニルピリミジン-4-カルボニトリルは、酢酸の存在下でエタノール中のエチル (2E)-3-(ジメチルアミノ) prop-2-エノエートと反応して、中間物 13-1 を与える。カリウム t-ブトキシドなどの強塩基による処理後、ヒドロキシピラゾール中間物 13-2 が得られる。中間物 13-2 が THF のような有機溶媒中で、アルコール、DIAD などのアザジカルボキシレート、トリフェニルホスフィンなどのリガンドで処理される光延反応によって、O-アルキル化と N-アルキル化の製品の混合物が得られる。フラッシュカラムクロマトグラフィーを介した分離によって、所望の O-アルキル化製品 13-3 が得られ、これはその後、酸 13-4 へと加水分解される。その後、酸を THF などの有機溶媒中で過剰

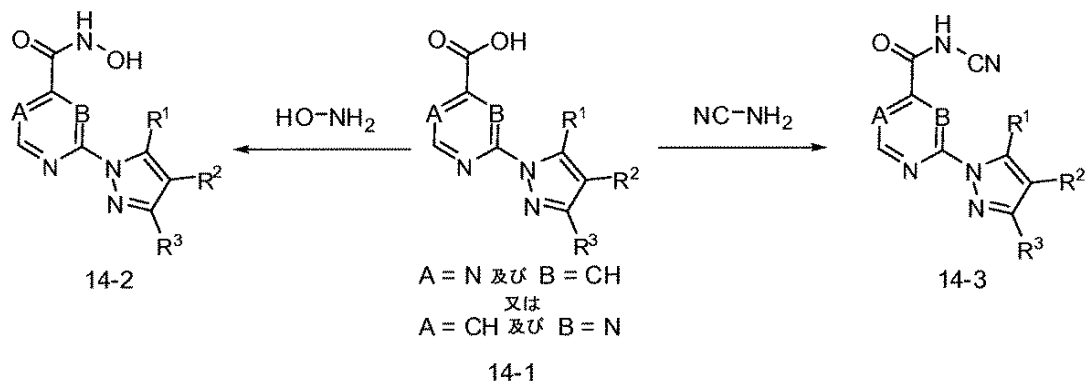
50

なジアゾメタン（例えば、10と同等）で処理することで、メチルエステル（化合物13-5）を得る。

【0191】

【化40】

模式図14



10

【0192】

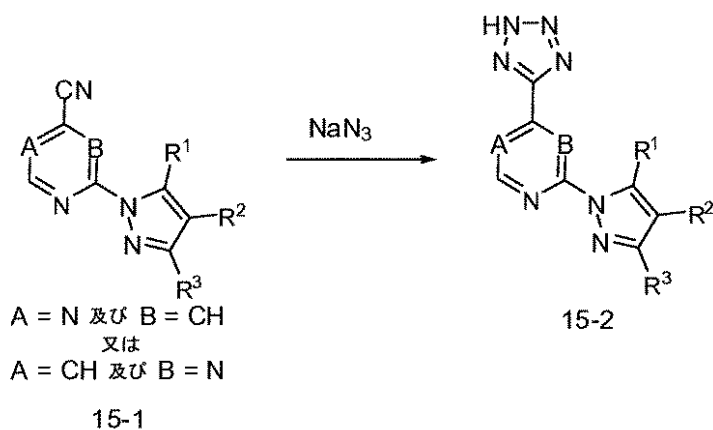
式14-2と14-3の化合物を調製する方法が模式図14で提供される。室温で1～24時間、DMFなどの溶媒中でHATUのようなカップリング試薬の存在下でヒドロキシルアミン塩酸塩で酸14-1を処理することで、化合物14-2を得る。化合物14-1も同様に用いて、化合物14-3のようなN-アシルシアナミドを調製することができる。室温で1～24時間、DMFのような溶媒中で、HATUのような酸性のカップリング試薬の存在下でシアナミドで14-1を処理することで、化合物14-3を得る。

20

【0193】

【化41】

模式図15



30

【0194】

式15-2の化合物を調製する方法が模式図15で提供される。DMF中でアジ化ナトリウムと塩化アンモニウムを用いてニトリル中間物15-1を処理し、その後、2～24時間、90℃に加熱することによって、所望のテトラゾール誘導体15-2を得る。

40

【0195】

上記の反応手順または模式図のそれぞれにおいて、本明細書で別段教示のない限り、様々な置換基の中から様々な置換基が選択されてもよい。

【0196】

上記の反応手順あるいは模式図のそれぞれにおいて、本明細書で別段教示のない限り、様々な置換基の中から様々な置換基が選択されてもよい。

【0197】

(ヒストンデメチラーゼ)

50

染色質は染色体を構築するDNAとタンパク質の複合体である。ヒストンは染色質の主要なタンパク質成分であり、DNAが巻きつくスプールとして作用する。染色質構造の変化は、ヒストンタンパク質の共有結合修飾、および非ヒストン結合タンパク質による影響を受ける。様々な部位でヒストンを共有結合的に修正することができる複数のクラスの酵素が知られている。

【0198】

タンパク質は、リジンのアミノ基とアルギニンのグアニジノ基上でのメチル化によって翻訳後に修飾され得るか、あるいはアスパラギン酸、グルタミン酸上で、またはタンパク質のC末端上でカルボキシメチル化することができる。翻訳後のタンパク質メチル化は、RNAプロセッシング、受容体媒介性のシグナル伝達、および細胞の分化といった様々な細胞のプロセスに関与している。翻訳後のタンパク質メチル化はヒストンで生じることが広く知られており、こうした反応は、S-アデノシルメチオニン (SAM) からヒストンまでメチル基を転移するヒストンメチルトランスフェラーゼによって触媒されることが知られている。ヒストン・メチル化は異質染色質形成、X染色体不活性化、および転写調節を含む多種多様な生物学的プロセスに関与することが知られている (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176)。

【0199】

一般に転写活性化に関連するアセチル化とは異なり、ヒストン・メチル化が転写の活性化または抑制をもたらすか否かは、メチル化の特定の部位とメチル化の程度 (例えば、特定のヒストン・リシン残基がモノー、ジー、またはトリメチル化されるか否か) に依存している。しかしながら、一般に、H3K9、H3K27、およびH4K20上のメチル化は遺伝子発現抑制に関連しており、H3K4、H3K36、および、H3K79上でのメチル化は一般に活性な遺伝子発現に関連付けられている。加えて、H3K4上でのトリメチル化とジメチル化は、一般に活発に転写された遺伝子の転写開始部位をマークするが、H3K4のモノメチル化はエンハンサー配列に関連付けられている。

【0200】

「デメチラーゼ」または「タンパク質デメチラーゼ」は、本明細書で言及されるように、アミノ酸側鎖から少なくとも1つのメチル基を取り除く酵素を指す。デメチラーゼのなかにはヒストンに作用するものもあり、例えば、ヒストンH3またはH4デメチラーゼとして作用する。例えば、H3デメチラーゼは、H3K4、H3K9、H3K27、H3K36、および／またはH3K79の1つ以上を脱メチル化することもある。代替的に、H4デメチラーゼはヒストンH4K20を脱メチル化することもある。デメチラーゼはモノー、ジー、および／または、トリメチル化された基質のいずれかを脱メチル化することが知られている、さらに、ヒストンデメチラーゼは、(例えばセルベースのアッセイにおいて) メチル化されたコアヒストン基質、モノヌクレオソーム基質、ジヌクレオソーム基質、および／または、オリゴヌクレオソーム基質、ペプチド基質、および／または染色質に作用することができる。

【0201】

発見された最初のリジンデメチラーゼはリジン特異的なデメチラーゼ1 (LSD1/KDM1) であった。これは補助因子としてフラビンを使用して、モノメチル化したおよびジメチル化した双方のH3K4またはH3K9を脱メチル化する。第2のクラスの十文字C (JmjC) ドメイン含有ヒストンデメチラーゼが予言され、ホルムアルデヒド放出アッセイを使用してH3K36デメチラーゼが見つかった際に確認され、これはJmjCドメイン含有ヒストンデメチラーゼ1 (JHDM1/KDM2A) と命名された。

【0202】

その後、多くのJmjCドメイン含有タンパク質が特定され、系統発生的に7つのサブファミリー: JHDM1、JHDM2、JHDM3、JMJD2、JARID、PHF2/PHF8、UTX/UTY、およびJmjCドメインのみに分けることができる。

【0203】

(JMJD2ファミリー)

タンパク質のJMJD2ファミリーは、トリーおよびジメチル化されたH3-K9を脱メチル化することが知られているヒストンデメチラーゼのファミリーであり、最初に同定されたヒストンのトリメチルデメチラーゼであった。特に、JMJD2ファミリーメンバーの異所性発現は、トリーまたジメチル化したH3-K9の値を劇的に減少させ、モノメチル化したH3-K9の値を増加させることが分かり、これは異質染色質タンパク質1 (HP1) を非局在化し、生体内で異質染色質の全体の値を減少させた。十文字タンパク質のJMJD2サブファミリーのメンバーは、JMJD2CとそのホモログJMJD2A、JMJD2B、JMJD2D、およびJMJD2Eを含んでいる。十文字タンパク質のJMJD2サブファミリーで見られる共通の構造的特徴は、JmjN、JmjC、PHD、およびTdrの配列を含む。

10

【0204】

GASC1やKDM4Cとしても知られているJMJD2Cは、トリメチル化したH3K9とH3K36を脱メチル化することが知られている。JMJD2Cによるヒストン脱メチル化は鉄と α -ケトグルタル酸に依存してヒドロキシル化反応によって生じ、JMJD2Cによる α -ケトグルタル酸の酸化脱炭酸反応は、二酸化炭素、琥珀酸、およびフェリルをもたらす。フェリルはその後、ホルムアルデヒドを放出して、リジンH3K9のメチル基をヒドロキシル化する。JMJD2Cは核受容体PPAR γ による脂肪形成の制御を調整することが知られており、胚性幹細胞中の自己複製の制御に関与することが知られている。

20

【0205】

(JARIDファミリー)

本明細書で使用されるように、「JARIDタンパク質」は、JARID1サブファミリー（例えば、JARID1A、JARID1B、JARID1C、およびJARID1Dのタンパク質）およびJARID2サブファミリーのタンパク質と、そのホモログを含んでいる。JARIDタンパク質のさらなる記載とリストは、Klose et al.

(2006) Nature Reviews/Genetics 7:715-727. で見ることができる。JARID1ファミリーは複数の保存されたドメイン：JmjN、ARID、JmjC、PHD、およびC5HC2ジンクフィンガーを含む。

30

【0206】

KDM5AまたはRBP2とも呼ばれるJARID1Aは最初、網膜芽細胞腫 (Rb) タンパク質の結合パートナーとして見つかった。JARID1Aは、その後、トリーおよびジメチル化したH3K4のデメチラーゼとして機能することが分かり、老化と分化を阻害しつつ、細胞増殖を促進することが分かっている。例えば、マウス細胞からのJARID1Aが抑止されると、細胞増殖は阻害され、老化と分化が起こり、生体外で胚性幹細胞の多能性が失われる。JARID1Aは胃癌で過剰表現することが分かっており、JARID1Aの喪失は、マウスの癌モデルにおいて腫瘍形成を減少させることが分かっている。さらに、研究によれば、網膜芽細胞腫 (retinoblastoma) 結合タンパク質2 (RBP2) ヒストンデメチラーゼの喪失は、Rb1またはMen1を欠いたマウスにおいて腫瘍形成を抑制することが実証されており (Lin et al., Proc.

40

Natl. Acad. Sci. USA, August 16, 2011, 108(33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108)、研究の著者は、RBP2抑制薬が抗癌活性を有すると結論付けた。

【0207】

KDM5BやPLU1とも呼ばれるJARID1Bは、もともと、HER2チロシンキナーゼによって制御された遺伝子を発見するための実験で見つかった。JARID1Bの制限は睾丸を例外として正常な成人の組織で見つかったが、JARID1Bは乳癌細胞株で一貫して発現することが分かっている。加えて、侵襲性の腺癌の90%は、JARID1Bを発現することが分かっている。さらに、JARID1Bは前立腺癌でアップレギ

50

ュレートし、良性の前立腺では発現がより制限されることが分かっており、膀胱癌と肺癌（SCLCとNSCLCの両方）でアップレギュレートすることも分かっている。JARID1Bは、BRCA1、CAV1、および14-3-3σといった癌抑制遺伝子を抑えることも分かっており、JARID1Bのノックダウンは、これらの遺伝子でトリメチル化されたH3K4の値を増加させることが分かった。

【0208】

(FBXL10とFBXL11)

Fボックスおよびロイシンリッチリピートタンパク質10（FBXL10）とFボックスおよびロイシンリッチリピートタンパク質11（FBXL11）は、ヒドロキシル化に基づいた機構によってヒストンH3を脱メチル化する多機能のFボックスファミリータンパク質である。リジン（K）-特異的なデメチラーゼ2B（KDM2B）または十文字Cドメイン含有ヒストンデメチラーゼ1B（JHDM1B）とも知られているFBXL10は、ヒストンH3のトリメチル化したK4とジメチル化したK36を優先的に脱メチル化するが、モノ-およびトリメチル化されたH3-K36に対する活性は弱く、または活性を有していない。FBXL10は、3つのドメイン、触媒JMJCドメイン、Fボックスドメイン、およびCXXC DNA結合ドメインを含んでいる。N末端JMJCドメインは、ヒドロキシル化に基づいた機構によって脱メチル反応を触媒するために鉄とα-ケトグルタル酸塩を配位結合させる。CXXC DNA結合ドメインにより、FBXL10は、リボソームRNAの転写領域に優先的に結合して、リボソームRNA遺伝子転写の抑制をもたらす、最終的には細胞の成長と増殖の阻害をもたらすことが可能になる。FBXL10は、急性骨髄白血病、膀胱癌、および膵管腺癌で過剰発現することが分かっている。最近では、FBXL10はポリコム標的遺伝子の発現を制御し、これらのタンパク質は幹細胞分化に不可欠なエピジェネティックな制御因子であることが実証されている。この制御は、これらのポリコム標的遺伝子の制御を介した腫瘍形成におけるFBXL10の関与を暗に示している。

【0209】

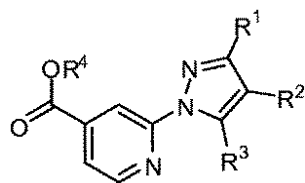
KDM2AまたはJHDM1Aとも知られているFBXL11は、ヒストンH3のモノ-およびジメチル化したK36を脱メチル化する。CXXC DNA結合ドメインは、メチル化されていないDNAを認識し、それが特異的にH3K3メチル化を取り除くCpG島領域を標的としている。さらに、FBXL11は、異質染色質状態を維持し、有糸分裂中にセントロメアの完全性とゲノムの安定を保持する。さらに、FBXL11はNF-κBの重要な負の制御因子である。FBXL11の過剰発現は非小細胞肺癌（NSCLC）で観察されており、そこでは、FBXL11は、NSCLC細胞株中のDUSP3発現を抑制することにより、リン光体-ERK1/2をアップレギュレートする。FBXL11による糖新生の遺伝子発現の負の制御により、血糖ホメオスタシスの維持に必要な不可欠な2つの律速糖新生酵素の抑制がもたらされる。

【0210】

追加の実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方法は、式（I）の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩に、ヒストンデメチラーゼ酵素を接触させる工程を含み、

【0211】

【化42】



式 (I)

式中、

10

20

30

40

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

10

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

ただし、

R^2 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^1 は水素、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルではなく、

あるいは、 R^1 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^2 はメチルまたはトリフルオロメチルではなく、

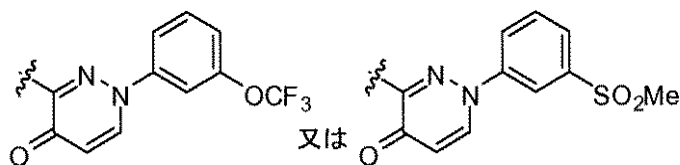
あるいは、 R^1 と R^3 が両方ともメチルである場合、 R^2 は水素、メチル、またはエチルではなく、

20

あるいは、 R^1 と R^2 が水素である場合、 R^3 は

【0212】

【化43】



ではないことを前提としている。

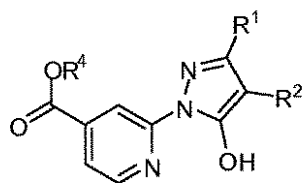
【0213】

30

追加の実施形態において、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方法は、式 (I I) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を、ヒストンデメチラーゼ酵素に接触させる工程を含み、

【0214】

【化44】



式 (II)

40

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

50

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

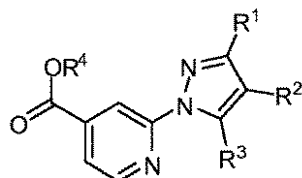
【0215】

追加の実施形態において、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方法は、式 (III) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を、ヒストンデメチラーゼ酵素に接触させる工程を含み、

【0216】

【化45】

10



式 (III)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

20

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、 C_2-C_{10} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

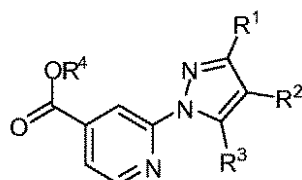
30

【0217】

追加の実施形態において、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方法は、式 (IV) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を、ヒストンデメチラーゼ酵素に接触させる工程を含み、

【0218】

【化46】



式 (IV)

40

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

50

R^3 は $-O-X-Y$ であり、

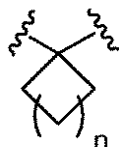
R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリー
ル、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、
またはヘテロアリールアルキルであり、

X は $C_1 - C_8$ アルキレンまたは

【0219】

【化47】



10

であり、ここで n は $0 \sim 4$ であり、および、

Y は水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

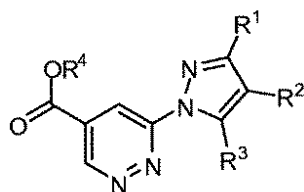
【0220】

追加の実施形態において、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方
法は、式 (V) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキ
シド、または薬学的に許容可能な塩を、ヒストンデメチラーゼ酵素に接触させる工程を含
み、

20

【0221】

【化48】



式 (V)

式中、

30

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシク
リル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシ
クリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシク
リル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシ
クリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシク
リル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシ
クリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

40

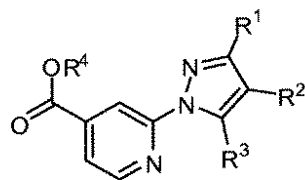
R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリー
ル、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、
またはヘテロアリールアルキルである。

【0222】

追加の実施形態において、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方
法は、式 (VI) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オ
キシド、または薬学的に許容可能な塩を、ヒストンデメチラーゼ酵素に接触させる工程を
含み、

【0223】

【化 4 9】



式 (VI)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0224】

追加の実施形態において、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、該方法は、式 (VI) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を、ヒストンデメチラーゼ酵素に接触させる工程を含む。

【0225】

追加の実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、ヒストンデメチラーゼ酵素は Jm j C ドメインを含む。追加の実施形態では、ヒストンデメチラーゼ酵素を阻害する方法が提供され、ヒストンデメチラーゼ酵素は、JARID1A、JARID1B、JMJD2C、JMJD2A、または FBXL10 から選択される。

【0226】

(処置方法)

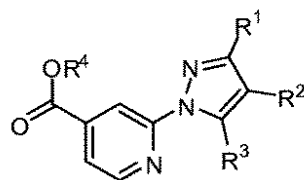
本明細書では、一般にまたは1つ以上の特異的な標的遺伝子に対して、細胞または被検体における脱メチル化を調整する方法が開示されている。脱メチル化は、限定されないが、分化；増殖；アポトーシス；腫瘍形成、白血病誘発、または他の発がん性形質転換の事象；脱毛；または、性分化、を含む様々な細胞の機能を制御するために調整することができる。例えば、特定の実施形態では、本発明は、Jm j C ドメイン（例えば、JHDMタンパク質などのヒストンデメチラーゼ）を含むデメチラーゼ活性を調整することによって、必要としている被検体のヒストンのメチル化および／または脱メチル化によって制御される疾患を処置する方法を提供する。

【0227】

追加の実施形態において、被検体における癌を処置するための方法が提供され、該方法は、式 (I) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被検体に投与する工程を含み、

【0228】

【化 5 0】



式 (I)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

ただし、

R^2 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^1 は水素、メチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、またはシクロプロピルではなく、

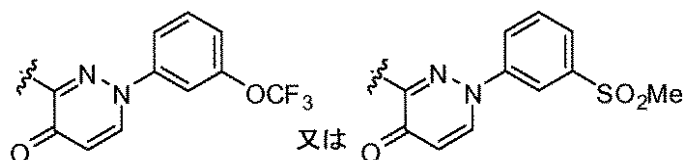
あるいは、 R^1 と R^3 が両方とも水素である場合、 R^2 はメチルまたはトリフルオロメチルではなく、

あるいは、 R^1 と R^3 が両方ともメチルである場合、 R^2 は水素、メチル、またはエチルではなく、

あるいは、 R^1 と R^2 が水素である場合、 R^3 は

【0 2 2 9】

【化 5 1】



ではないことを前提としている。

【0 2 3 0】

追加の実施形態において、被検体における癌を処置するための方法が提供され、該方法は、式 (I I) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被検体に投与する工程を含み、

【0 2 3 1】

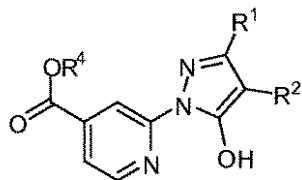
10

20

30

40

【化 5 2】



式 (II)

式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、－OH、－OR⁵、－N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

10

R² は、水素、ハロゲン、－OH、－OR⁵、－N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R⁴ は水素またはアルキルであり、および、

R⁵ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

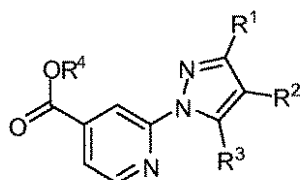
【0 2 3 2】

追加の実施形態において、被検体における癌を処置するための方法が提供され、該方法は、式 (I I I) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N－オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被検体に投与する工程を含み、

20

【0 2 3 3】

【化 5 3】



式 (III)

30

式中、

R¹ は、水素、ハロゲン、－OH、－OR⁵、－N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R² は、水素、ハロゲン、－OH、－OR⁵、－N(R⁵)₂、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R³ は、C₂－C₁₀アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

40

R⁴ は水素またはアルキルであり、および、

R⁵ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

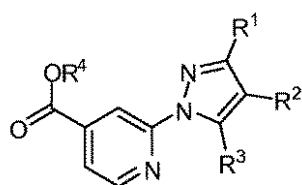
【0 2 3 4】

追加の実施形態において、被検体における癌を処置するための方法が提供され、該方法は、式 (I V) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N－オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被検体に投与する工程を含み、

50

【0235】

【化54】



式 (IV)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は $-O-X-Y$ であり、

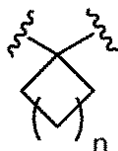
R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

X は C_1-C_8 アルキレンまたは

【0236】

【化55】



であり、ここで n は $0\sim 4$ であり、および、

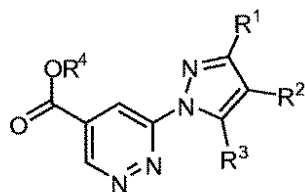
Y は水素、カルボシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0237】

追加の実施形態において、被検体における癌を処置するための方法が提供され、該方法は、式(V)の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被検体に投与する工程を含み、

【0238】

【化56】



式 (V)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシ

クリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、および、

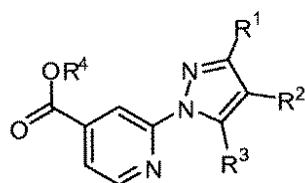
R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0239】

追加の実施形態において、被検体における癌を処置するための方法が提供され、該方法は、式 (VI) の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N-オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を、必要としている被検体に投与する工程を含み、

【0240】

【化57】



式 (VI)

式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルであり、

R^4 は水素またはアルキルであり、

R^5 はそれぞれ独立して、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、またはヘテロアリールアルキルである。

【0241】

さらなる実施形態では、被検体の癌を処置する方法があり、癌は前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、または黒色腫から選ばれる。

【0242】

追加の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または (VI) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を被験体に投与する工程を含む、腫瘍の成長を阻害する方法があり、腫瘍は、網膜芽細胞腫遺伝子 (RB1) 機能の喪失を特徴とする。

【0243】

追加の実施形態では、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または (VI) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を投与する工程を含む、腫瘍の成長を阻害する方法があり、腫瘍は、多発性内分泌腫瘍症1型遺伝子 (Men1) 機能の喪失を特徴とする。

【0244】

追加の実施形態では、式 (VII) - (XIV) の化合物またはその薬学的に許容可能

10

20

30

40

50

な塩を含む組成物を投与する工程を含む、腫瘍の成長を阻害する方法があり、腫瘍は網膜芽細胞腫遺伝子（R B 1）機能の喪失を特徴とする。

【0245】

追加の実施形態では、式（V I I）－（X I V）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を投与する工程を含む、腫瘍の成長を阻害する方法があり、腫瘍は多発性内分泌腫瘍症1型遺伝子（M e n 1）機能の喪失を特徴とする。

【0246】

追加の実施形態では、式（V I I）－（X I V）の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N－オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む組成物を必要としている被験体に投与する工程を含む、癌を処置する方法がある。さらなる実施形態では、被検体の癌を処置する方法があり、癌は前立腺癌、乳癌、膀胱癌、肺癌、または黒色腫から選ばれる。

【0247】

（医薬組成物）

特定の実施形態では、本明細書に記載されているような置換されたピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン、またはピラゾリルピリミジンの誘導体化合物は、純粋な化学薬品として投与される。他の実施形態では、記載されているような置換されたピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン、またはピラゾリルピリミジンの誘導体化合物は、選択された投与経路と、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))（この文献の開示は全体として参照することで本明細書に組み込まれる）に記載されているような標準的な薬務に基づいて選択された薬学的に適切なまたは許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、あるいは、生理学的に適切な（または許容可能な）担体）と組み合わせられる。

【0248】

したがって、本明細書では、少なくとも1つの置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物、あるいは、その立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、またはN－オキシド、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、および、随意に他の治療用および／または予防用成分を含む医薬組成物が提供される。さらに、本明細書では、少なくとも1つの置換されたピラゾリルピリダジン誘導体化合物、あるいはその立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、またはN－オキシド、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、および随意に他の治療用および／または予防用成分を含む医薬組成物が提供される。さらに、本明細書では、少なくとも1つの置換されたピラゾリルピリミジン誘導体化合物、あるいはその立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、またはN－オキシド、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、および随意に他の治療用および／または予防用成分を含む医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）が組成物の他の成分に適合し、組成物の受容者（つまり被検体）に有害でない場合に、担体は許容可能であるまたは適切である。

【0249】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体と式（I）－（V）の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N－オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0250】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体と式（V I I）－（X I V）の化合物、あるいはその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、N－オキシド、または薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。

【0251】

特定の実施形態では、式（I）－（V）によって記載されているような置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物は、例えば、合成方法のステップの1つ以上において形成さ

10

20

30

40

50

れる汚染中間物または副産物のような他の有機小分子の約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満しか含んでいないという点で、ほぼ純粋である。特定の実施形態では、式(VII) - (XIV)によって記載されているような化合物は、例えば、合成方法のステップの1つ以上において形成される汚染中間物または副産物のような他の有機小分子の約5%未満、約1%未満、または約0.1%未満しか含んでいないという点で、ほぼ純粋である。

【0252】

適切な経口剤形は、例えば、ハードまたはソフトゼラチン、メチルセルロース、あるいは消化管で溶けやすい別の適切な材料の、錠剤、丸剤、サシット、またはカプセル剤を含む。例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウムなどを含む適切な無毒な固体の担体を使用することができる（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)を参照）。

10

【0253】

本明細書に記載されるような少なくとも1つの置換されたピラゾリルピリジン誘導体化合物を含む組成物の用量は、患者の（例えばヒト）状態、すなわち、疾患の状態、一般的な健康状態、年齢、および医学分野の当業者が用量を決定する他の要因に依存して変化することもある。

20

【0254】

医薬組成物は、医学分野の当業者によって決定されるように、治療される（または予防される）疾患に適したやり方で投与されることもある。投与の適切な用量と適切な投与期間と頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類と重篤度、活性成分の特別な形態、および投与の方法などの要因によって決定される。一般に、適切な用量と処置のレジメンは、治療的および／または予防的な利点（例えば、頻繁な完全または部分的な緩解、あるいは、長期間の病気のないおよび／または全生存期間、あるいは症状の重症度の緩和といった臨床結果の改善）をもたらすのに十分な量の組成物を提供する。最適な用量は一般に実験モデルおよび／または治験を用いて決定されることもある。最適な用量は患者の体重、重量、または血液量に依存することもある。

30

【0255】

経口量は一般に、1日当たり1～4回以上、約1.0mg乃至約1000mgまでの範囲であり得る。

【0256】

他の実施形態および使用は、本開示を考慮して当業者に明らかになるであろう。以下の例は様々な実施形態の例証として与えられたにすぎず、いかなるようにも本発明を制限するようには解釈されないものとする。

【実施例】

【0257】

I. 化学合成

40

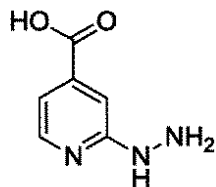
別段の定めのない限り、商用供給源から入手されるような試薬と溶媒を使用した。無水の溶媒とオープンで乾燥させたガラス器具は湿気および／または酸素に感度の高い合成物質転換に使用した。収率は最適化しなかった。反応時間は近似であり、最適化しなかった。別段の定めのない限り、カラムクロマトグラフィーと薄層クロマトグラフィー(TLC)をシリカゲル上で行なった。スペクトルはppm(δ)で与え、結合定数Jはヘルツで報告した。陽子スペクトルについては、溶媒のピークを参照ピークとして用いた。

【0258】

調製物1: 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボン酸

【0259】

【化 5 8】



【0 2 6 0】

1, 4-ジオキササン (30 mL) 中の 2-クロロピリジン-4-カルボン酸 (1.57 g、10.0 mmol) の溶液に、室温でヒドラジン水化物 (1.0 g、20.0 mmol) を滴下で加えた。反応混合物を 100 °C で一晩中加熱した。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) で精製し、白色固体として表題化合物 (650 mg、42%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₆H₇N₃O₂, 154; Found, 154.

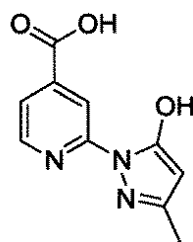
10

【0 2 6 1】

実施例 1: 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 2 6 2】

【化 5 9】



20

【0 2 6 3】

AcOH (5 mL) 中の 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボン酸 (306 mg、2 mmol、調製物 1) とエチル 3-オキソブタノアート (390 mg、3 mmol) の混合物を、100 °C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、および分取 HPLC で精製し、黄色固体として表題化合物 (72 mg、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.72 (3H, s), 4.86 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.81 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₉N₃O₃, 220; Found, 220.

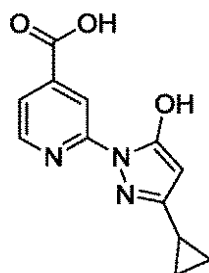
30

【0 2 6 4】

実施例 2: 2-(3-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 2 6 5】

【化 6 0】



40

【0 2 6 6】

例 1 の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボン酸とエチル 3-シ

50

クロプロピル-3-オキソプロパノアート (oxopropanoate) から、24%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.83–0.88 (2H, m)、1.05–1.09 (2H, m)、1.88–1.91 (1H, m)、4.86 (1H, s)、7.70 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz)、8.54 (1H, d, $J=5.2$ Hz)、8.75 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 246; Found, 246.

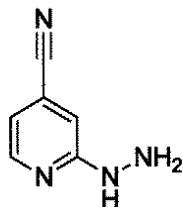
【0267】

調製物2: 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル

【0268】

【化61】

10



【0269】

1-ブタノール (150 mL) 中の2-クロロピリジン-4-カルボニトリル (20.0 g, 144 mmol) の溶液に、室温でTHF (303 mL, 303 mmol) 中の1 Mのヒドラジン水化物の溶液を滴下で加えた。その後、これを60°Cで一晩中加熱した。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$) で精製し、白色固体として表題化合物 (3.5 g, 18%) を得た。 $[\text{M}+\text{H}]$ Calcd for $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4$, 135; Found, 135.

20

【0270】

実施例3: 2-(5-ヒドロキシ-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

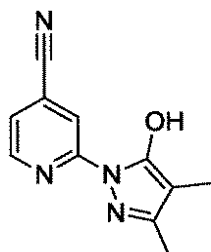
【0271】

A. 2-(5-ヒドロキシ-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

30

【0272】

【化62】



【0273】

40

EtOH (5 mL) と AcOH (1 mL) 中の2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (134 mg, 1 mmol, 調製物2) と2-メチル-3-オキソ酪酸エチル・エステル (158 mg, 1.1 mmol) の混合物を、90°Cで一晩中攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、およびフラッシュ・カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で精製し、オレンジの固体として表題化合物 (100 mg, 47%) を得た。 $[\text{M}+\text{H}]$ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$, 215; Found, 215.

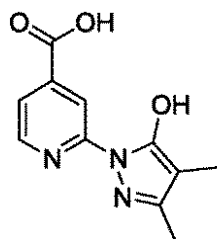
【0274】

B. 2-(5-ヒドロキシ-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0275】

50

【化 6 3】



【0 2 7 6】

EtOH (5 mL) 中の 2-(5-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (100 mg, 0.47 mmol) の溶液に、室温で 5M の NaOH (2 mL) を加え、その後、1 時間 90 °C で攪拌した。反応混合物を冷却し、pH = 3 になるまで 1N の HCl で酸性化し、ろ過して黄色固体を得て、EtOH から再結晶することで、白色固体として表題化合物 (22 mg, 21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.84 (3H, s), 2.23 (3H, s), 7.71 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.65 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₁N₃O₃, 234; Found, 234.

【0 2 7 7】

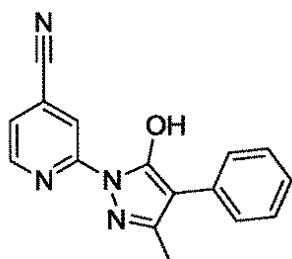
実施例 4: 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0 2 7 8】

A. 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0 2 7 9】

【化 6 4】



【0 2 8 0】

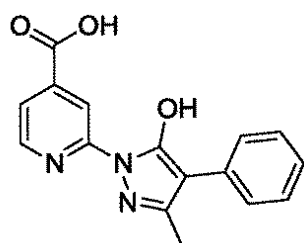
実施例 3 のパート A の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物 2) と 3-オキソ-2-フェニル-酪酸エチル・エステルから 29% の収率で表題化合物を調整した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂N₄O, 277; Found, 277.

【0 2 8 1】

B. 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0 2 8 2】

【化 6 5】



30

40

50

【0283】

実施例3のパートBの調製手順に従って、2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルから59%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): δ 2.31(3H、s)、7.15(1H、t、J=7.6Hz)、7.30(2H、t、J=7.6Hz)、7.44(2H、d、J=7.2Hz)、7.64(1H、d、J=4.8Hz)、8.48(1H、d、J=5.2Hz)、8.81-8.82(1H、m)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₃、296; Found、296.

【0284】

実施例5: 2-(3-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

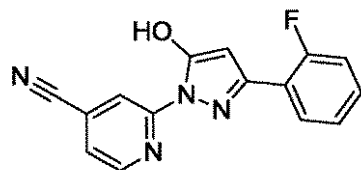
10

【0285】

A. 2-[3-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0286】

【化66】



20

【0287】

実施例3のパートAの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル(調製物2)とエチル3-(2-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノアートから48%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆): δ 6.15-6.17(1H、m)、7.13-7.41(4H、m)、8.07-8.12(1H、m)、8.34(1H、s)、8.48-8.50(1H、m)、11.64(1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₉FN₄O、281; Found、281.

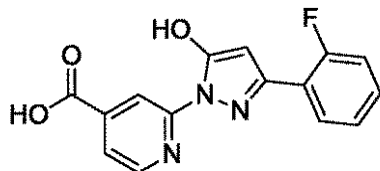
30

【0288】

B. 2-(3-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0289】

【化67】



40

【0290】

実施例3のパートBの調製手順に従って、2-[3-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから75%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 6.06(1H、s)、7.29-7.34(2H、m)、7.44-7.45(1H、m)、7.78-7.79(1H、m)、8.01-8.05(1H、m)、8.26(1H、s)、8.68(1H、d、J=5.2Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀FN₃O₃、300; Found、300.

【0291】

50

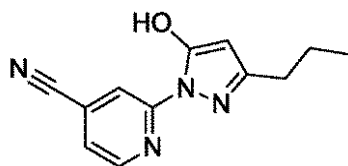
実施例 6：2-（5-ヒドロキシ-3-プロピル-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0292】

A. 2-（5-ヒドロキシ-3-プロピル-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリル

【0293】

【化68】



10

【0294】

例 3 のパート A の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物 2）とエチル 3-オキソヘキサノアートから 44% の収率で表題化合物を調製した。[M+H] Calcd for $C_{12}H_{12}N_4O$, 229; Found, 229.

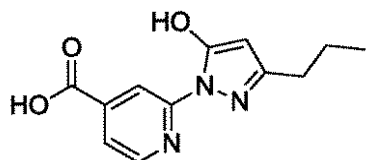
【0295】

B. 2-（5-ヒドロキシ-3-プロピル-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

20

【0296】

【化69】



【0297】

実施例 3 のパート B の調製手順に従って、2-（5-ヒドロキシ-3-プロピル-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルから 78% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.05 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.71–1.80 (2H, m), 2.61 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.87 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.83–8.85 (1H, m). [M+H] Calcd for $C_{12}H_{13}N_3O_3$, 248; Found, 248.

30

【0298】

実施例 7：2-（3-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

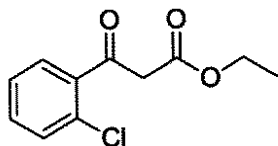
【0299】

A. エチル 3-（2-クロロフェニル）-3-オキソプロパノアート

40

【0300】

【化70】



【0301】

水素化ナトリウム（1.45 g、36 mmol）と炭酸ジエチル（2.14 g、18 mmol）を 10 ml の THF 中で懸濁した。1-（2-クロロフェニル）エタノン（1.

50

4 g、9 mmol) を、2 時間 40 °C で反応混合物の温度を維持しつつ、反応フラスコへ徐々に加えた。その後、1 mL のエタノールをそれに加え、4 時間還流条件下で加熱した。冷却後、1 mL のエタノールを加え、混合物を氷水上に注ぎ、エーテルで抽出した。エーテル抽出物を組み合わせて、水で洗浄して、無水の硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。結果として生じた油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 50/1) で精製して黄色の油として表題化合物 (680 mg、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 1.24 (3H、t、J = 6.8 Hz)、4.03 (2H、s)、4.19 (2H、q、J = 6.8 Hz)、7.31–7.36 (2H、m)、7.42–7.45 (2H、m)。

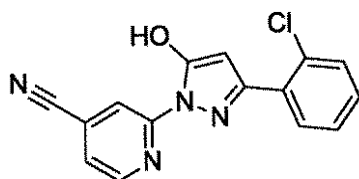
[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₁ClO₃、227; Found、227.

【0302】

B. 2-[3-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0303】

【化71】



20

【0304】

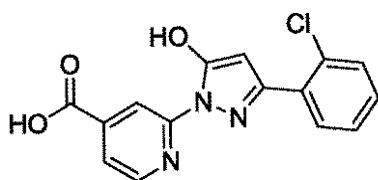
実施例3のパートAの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物2) とエチル 3-(2-クロロフェニル)-3-オキソプロパノアートから、75%の収率で表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₉ClN₄O、297; Found、297。

【0305】

C. 2-(3-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0306】

【化72】



【0307】

実施例3のパートBの調製手順に従って、2-[3-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから72%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 4.81 (1H、s)、7.35–7.37 (2H、m)、7.48–7.49 (1H、m)、7.78–7.79 (2H、m)、8.54–8.55 (2H、m)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀ClN₃O₃、316; Found、316。

【0308】

実施例8: 2-(3-ベンジル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0309】

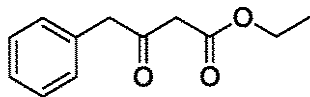
A. エチル 3-オキソ-4-フェニルブタノアート

【0310】

40

30

【化 7 3】



【0 3 1 1】

フェニルアセチルクロリド（1 mL、7.56 mmol）の溶液に、0 °Cで、CH₂Cl₂（20 mL）中の2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン（1.09 g、7.56 mmol）とピリジン（1.3 mL）の溶液を滴下で加えた。溶液を0 °Cで30分間攪拌し、その後、室温までゆっくり温めて一晩中攪拌した。その後、反応混合物を10%の水性のHCl（2×10 mL）で洗浄した。有機質層を乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、減圧下で濃縮した。未精製の残留物をEtOH（20 mL）中に溶解させ、4時間還流条件下で加熱した。その混合物を室温で冷却し、その後、減圧下で濃縮した。結果として生じた油を、フラッシュ・カラムクロマトグラフィー（PE/EA=1/4）で精製し、黄色油として表題化合物（600 mg、38%）を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₄O₃, 207; Found, 207.

10

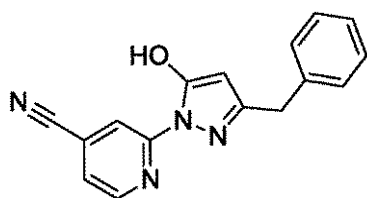
【0 3 1 2】

B. 2-（3-ベンジル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリル

【0 3 1 3】

20

【化 7 4】



【0 3 1 4】

実施例3のパートAの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物2）とエチル3-オキソ-4-フェニルブタノアートから、53%の収率で表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂N₄O, 277; Found, 277.

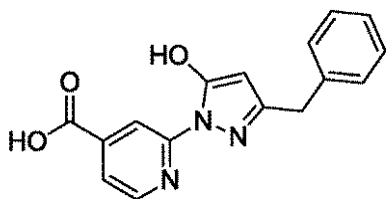
30

【0 3 1 5】

C. 2-（3-ベンジル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0 3 1 6】

【化 7 5】



40

【0 3 1 7】

実施例3のパートBの調製手順に従って、2-（3-ベンジル-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルから、78%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）: δ 3.96（2H, s）、4.88（1H, s）、7.24-7.27（1H, m）、7.34-7.37（4H, m）、7.75-7.77（1H, m）、8.58（1H, d, J=5.2 Hz）、8.76（1H, s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₃, 296; Found, 296.

50

Found、296.

【0318】

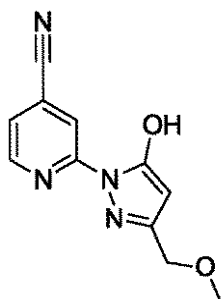
実施例9：2-（5-ヒドロキシ-3-（メトキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0319】

A. 2-〔5-ヒドロキシ-3-（メトキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【0320】

【化76】



10

【0321】

実施例3のパートAの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物2）とメチル4-メトキシの-3-オキソブタノアートから、39%の収率で表題化合物を調製した。[M+H] Calc'd for $C_{11}H_{10}N_4O_2$ 、231; Found、231.

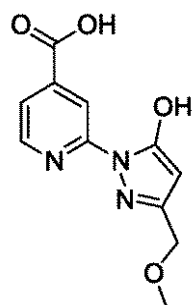
20

【0322】

B：2-（5-ヒドロキシ-3-（メトキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0323】

【化77】



30

【0324】

実施例3のパートB3の調製手順に従って、2-〔5-ヒドロキシ-3-（メトキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから19%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.33 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.78 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=5.2$, 0.8 Hz), 8.46–7.48 (2H, m). [M+H] Calc'd for $C_{11}H_{11}N_3O_4$ 、250; Found、250.

40

【0325】

実施例10：2-（5-ヒドロキシ-3-（フェノキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

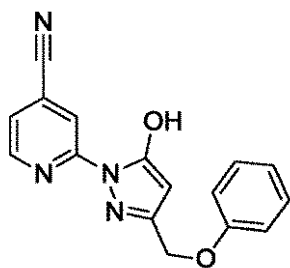
【0326】

A. 2-〔5-ヒドロキシ-3-（フェノキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

50

【0327】

【化78】



10

【0328】

実施例3のパートAの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物2）とメチル3-オキソ-4-フェノキシブタノアートから、58%の収率で表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂N₄O₂, 293; Found, 293.

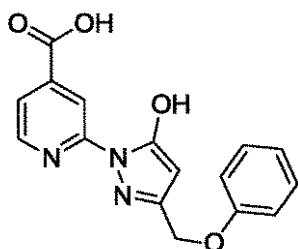
【0329】

B. 2-(5-ヒドロキシ-3-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0330】

【化79】

20



【0331】

実施例3のパートBの調製手順に従って、2-[5-ヒドロキシ-3-(フェノキシメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから49%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.75 (1H, s), 4.95 (2H, s), 6.85 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.18 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J=4.8, 1.2 Hz), 8.41–8.46 (2H, m). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₄, 312; Found, 312.

30

【0332】

実施例11: 2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

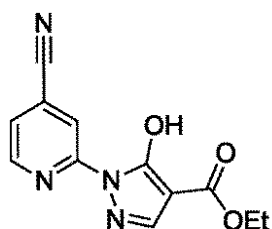
【0333】

A. エチル1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩

40

【0334】

【化80】



50

【0335】

H₂O (100 mL) 中の2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (5.36 g、40 mmol、調製物2)、ジエチル (エトキシメチリデン (ethoxymethylidene)) プロパンジオエート (8.64 g、40 mmol)、およびK₂CO₃ (10.76 g、80 mmol) の混合物を、4時間100 °Cで撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過して、黄色固体として表題化合物 (2.5 g、24%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 1.19 (3H、t、J = 7.2 Hz)、4.02 (2H、q、J = 7.2 Hz)、7.38 (1H、dd、J = 4.8、1.6 Hz)、7.53 (1H、s)、8.53 (1H、d、J = 5.2 Hz)、8.79 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₀N₄O₃、259; Found、259.

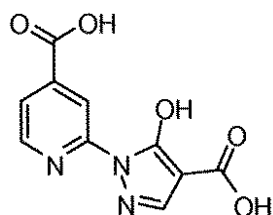
10

【0336】

B. 2-(4-カルボキシ-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【0337】

【化81】



20

【0338】

EtOH (50 mL) 中のエチル 1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩 (2.0 g、7.7 mmol) の溶液に、室温で5 MのNaOH (20 mL) を加え、その後、90 °Cで一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、pH = 3になるまで1 NのHClで酸性化し、ろ過して、黄色の固体を得て、EtOHから結晶化することで黄色の固体として表題化合物 (1.7 g、88%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₇N₃O₅、250; Found、250.

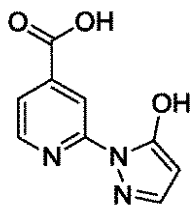
30

【0339】

C. 2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0340】

【化82】



40

【0341】

濃縮したHCl (50 mL) 中の2-(4-カルボキシ-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸 (1.7 g、6.8 mmol) の溶液を、2時間90 °Cで加熱した。反応混合物を冷却し、EtOAc (200 mL) で抽出し、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、EtOHから再結晶化させて、黄色の固体として表題化合物 (230 mg、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 4.86 (1H、s)、7.68 (1H、s)、7.80 (1H、d、J = 5.2 Hz)、8.60 (1H、d、J = 1.6 Hz)、8.73 (1H、br)。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₇N₃O₃、206; Found、206.

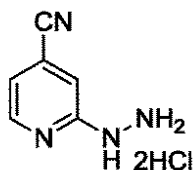
50

【0342】

調製物3：2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩

【0343】

【化83】



【0344】

10

EtOAc (10 mL) 中の2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (2.13 g、16 mmol、調製物2) の溶液に、HCl (EtOAc 中の4 M、15 mL) を室温で加えた。その後、これを30分間室温で攪拌した。反応混合物をろ過し、EtOAc で洗浄し、乾燥させて、黄色の固体として表題化合物 (3.13 g、95%) を得た。

【0345】

実施例12：2-(5-パートリル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

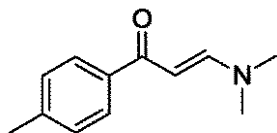
【0346】

A. (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メチルフェニル) prop-2-en-1-オン

【0347】

20

【化84】



【0348】

DMF-DMA (10 mL) 中の1-(4-メチルフェニル) エタノン (1.34 g、10 mmol) の溶液を100°Cで一晩中攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA=4:1~2:1) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (1.40 g、74%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.37 (3H、s)、2.95-3.11 (6H、m)、7.78-7.82 (m、3H)、6.72 (1H、d、J=12.0 Hz)、7.21 (2H、d、J=8.0 Hz)。

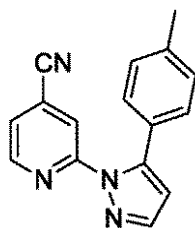
30

【0349】

B. 2-[5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【0350】

【化85】



40

【0351】

2-メトキシエタノール (3 mL) 中の2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (124 mg、0.6 mmol、調製物3) と (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メチルフェニル) prop-2-en-1-オン (95 mg、0.5 mmol)

50

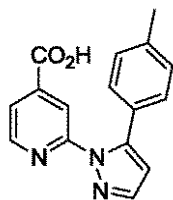
o 1) の混合物を、2 時間 100 °C で攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、EtOAc に溶解させ、その後、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、EA/PE (1:10、5 mL) で粉末にして、ろ過し、乾燥させて、黄色の固体として表題化合物 (120 mg、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.38 (3H、s)、6.49 (1H、d、J=1.6 Hz)、7.16 (4H、s)、7.38 (1H、dd、J=5.2 と 1.2 Hz)、7.76 (1H、d、J=1.2 Hz)、7.90 (1H、s)、8.44 (1H、d、J=5.2 Hz)。

【0352】

C. 2-(5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0353】

【化86】



【0354】

EtOH (1 mL) 中の 2-[5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (120 mg、0.46 mmol) の溶液に、10 M の NaOH (1 mL) を室温に加え、その後、1 時間 90 °C で攪拌した。反応混合物を冷却し、pH=3 になるまで 1 N の HCl で酸性化し、EtOAc (20 mL) で抽出し、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、EA/PE (1:1、5 mL) で粉末にして、ろ過し、乾燥させて、茶色の固体として表題化合物 (60 mg、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 2.30 (3H、s)、6.65 (1H、d、J=2.0 Hz)、7.13 (4H、s)、7.77 (1H、dd、J=4.8、1.2 Hz)、7.82 (1H、d、J=1.2 Hz)、8.44 (1H、d、J=4.8 Hz)、13.97 (1H、br、s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Found, 280。

【0355】

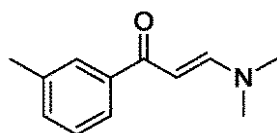
実施例 13: 2-(5-m-トリル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0356】

A. (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-メチルフェニル)prop-2-en-1-オン

【0357】

【化87】



【0358】

実施例 12 のパート A の調製手順に従って、1-(3-メチルフェニル)エタノンと DMF-DMA から 35% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.39 (3H、s)、2.79-3.11 (6H、m)、5.70 (1H、d、J=12.4 Hz)、7.24-7.31 (2H、m)、7.66-7.71 (2H、m)、7.78 (1H、d、J=12.4 Hz)。

【0359】

B. 2-[5-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

10

20

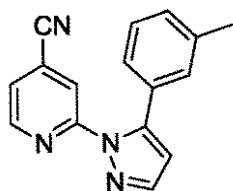
30

40

50

【0360】

【化88】



【0361】

実施例12のパートBの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（調製物3）と（2E）-3-（ジメチルアミノ）-1-（3-メチルフェニル）prop-2-en-1-オンから定量的収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 2.35（3H、s）、6.51（1H、d、J=1.6Hz）、7.00（1H、d、J=3.2Hz）、7.22（3H、m）、7.38（1H、dd、J=5.2、1.2Hz）、7.77（1H、d、J=1.6Hz）、7.92（1H、s）、8.42（1H、d、J=4.8Hz）。

10

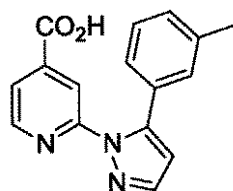
【0362】

C. 2-（5-メトリル-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0363】

【化89】

20



【0364】

実施例12のパートCの調製手順に従って、2-〔5-（3-メチルフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから44%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 2.27（3H、s）、6.67（1H、d、J=1.6Hz）、6.97（1H、d、J=7.6Hz）、7.13-7.21（3H、m）、7.78（1H、d、J=4.4Hz）、7.83（1H、d、J=1.6Hz）、8.09（1H、s）、8.43（1H、d、J=5.2Hz）、13.90（1H、br s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₂、280；Found、280。

30

【0365】

実施例14：2-（5-（2，4-ジフルオロフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

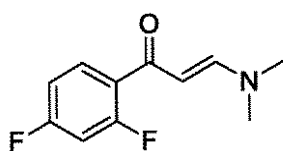
【0366】

A. （2E）-1-（2，4-ジフルオロフェニル）-3-（ジメチルアミノ）prop-2-en-1-オン

40

【0367】

【化90】



【0368】

実施例12のパートAの調製手順に従って、1-（2，4-ジフルオロフェニル）エタ

50

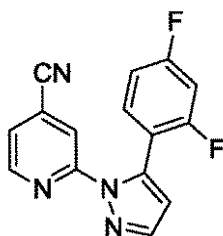
ノンとDMF-DMAから82%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.90 (3H, s), 3.11 (3H, s), 5.59–5.62 (1H, m), 6.77–6.83 (1H, m), 6.88–6.93 (m, 1H), 7.75–7.83 (2H, m).

【0369】

B. 2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0370】

【化91】



【0371】

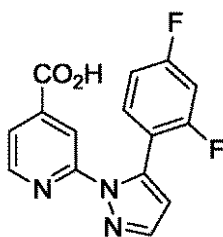
実施例12のパートBの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(調製物3)と(2E)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-en-1-オンから83%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.77–6.82 (1H, m), 6.92–6.97 (1H, m), 7.34–7.40 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz).

【0372】

C. 2-(5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0373】

【化92】



【0374】

実施例12のパートCの調製手順に従って、2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから50%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.72, 7.13–7.18 (1H, m), 7.23–7.28 (1H, m), 7.48–7.53 (1H, m), 7.72 (1H, dd, $J=5.2$ と 1.2 Hz), 7.93 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 13.92 (1H, br s) (1H, d, $J=2.0$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calc'd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 302; Found, 302.

【0375】

実施例15: 2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0376】

A. (2E)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)pro

10

20

30

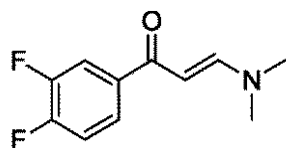
40

50

p-2-en-1-オン

【0377】

【化93】



【0378】

実施例12のパートAの調製手順に従って、1-(3,4-ジフルオロフェニル)エタノンとDMF-DMAから84%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (3H, s), 3.16 (3H, s), 5.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.63-7.76 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 12.0 Hz).

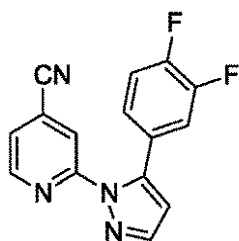
10

【0379】

B. 2-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0380】

【化94】



20

【0381】

実施例12のパートBの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(調製物3)と(2E)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-en-1-オンから83%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.01-7.04 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.8 Hz).

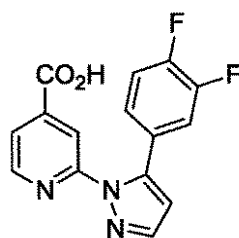
30

【0382】

C. 2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチン酸

【0383】

【化95】



40

【0384】

実施例12のパートCの調製手順に従って、2-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから48%の収率で表

50

題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 6.74 (1 H、d、 $J=1.2$ Hz)、7.11–7.13 (1 H、m)、7.37–7.46 (2 H、m)、7.76–7.78 (1 H、m)、7.87 (1 H、d、 $J=1.6$ Hz)、8.17 (1 H、s)、8.41 (1 H、d、 $J=5.2$ Hz)、13.97 (1 H、br s). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 、302; Found、302.

【0385】

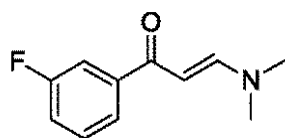
実施例 16 : 2-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0386】

A. (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-フルオロフェニル) prop-2-en-1-オン

【0387】

【化96】



【0388】

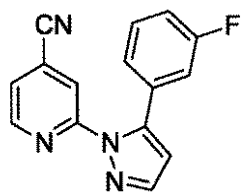
実施例 12 のパート A の調製手順に従って、1-(3-フルオロフェニル) エタノンと DMF-DMA から 92% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 2.93 (3 H、s)、3.15 (3 H、s)、5.65 (1 H、d、 $J=12.4$ Hz)、7.11–7.16 (1 H、m)、7.34–7.39 (1 H、m)、7.57–7.67 (2 H、m)、7.81 (1 H、d、 $J=12.4$ Hz).

【0389】

B. 2-[5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【0390】

【化97】



【0391】

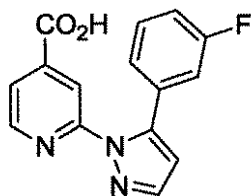
実施例 12 のパート B の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (調製物 3) と (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-フルオロフェニル) prop-2-en-1-オンから 98% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 6.53 (1 H、d、 $J=1.6$ Hz)、6.99–7.10 (3 H、m)、7.29–7.35 (1 H、m)、7.38–7.40 (1 H、m)、7.78 (1 H、d、 $J=2.0$ Hz)、8.05 (1 H、s)、8.38 (1 H、d、 $J=4.8$ Hz).

【0392】

C. 2-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0393】

【化 9 8】



【0 3 9 4】

実施例 12 のパート C の調製手順に従って、2-〔5-（3-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから 57% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 6.76（1H、d、J=1.2 Hz）、6.77-7.19（3H、m）、7.36-7.39（1H、m）、7.78（1H、dd、J=5.2、1.2 Hz）、7.87（1H、d、J=1.2 Hz）、8.15（1H、s）、8.42（1H、d、J=4.8 Hz）、13.86（1H、br s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀FN₃O₂、284；Found、284。

10

【0 3 9 5】

実施例 17：2-（5-（3-ヒドロキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

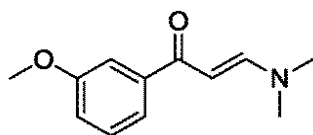
【0 3 9 6】

A.（2E）-3-（ジメチルアミノ）-1-（3-メトキシフェニル）prop-2-en-1-オン

20

【0 3 9 7】

【化 9 9】



【0 3 9 8】

実施例 12 のパート A の調製手順に従って、1-（3-メトキシフェニル）エタノンと DMF-DMA から 89% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 2.94（3H、s）、3.13（3H、s）、3.85（3H、s）、7.69（1H、d、J=12.4 Hz）、6.98-7.01（1H、m）、7.29-7.46（3H、m）、7.79（1H、d、J=12.4 Hz）。

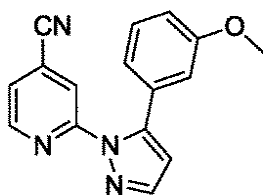
30

【0 3 9 9】

B. 2-〔5-（3-メトキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【0 4 0 0】

【化 1 0 0】



40

【0 4 0 1】

実施例 12 のパート B の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（調製物 3）と（2E）-3-（ジメチルアミノ）-1-（3-メトキシフェニル）prop-2-en-1-オンから 98% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 3.78（3H、s）、6.53（1H、s

50

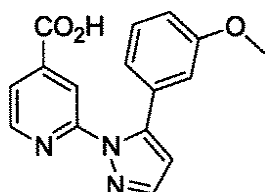
)、6.81-6.85 (2H、m)、6.90-6.93 (1H、m)、7.24-7.28 (1H、m)、7.38 (1H、dd、J=5.6、1.2 Hz)、7.77 (1H、d、J=2.0 Hz)、7.93 (1H、s)、8.44 (1H、dd、J=5.2、0.8 Hz)。

【0402】

C. 2-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0403】

【化101】



10

【0404】

実施例12のパートCの調製手順に従って、2-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから93%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 3.67 (3H、s)、6.71-6.92 (4H、m)、7.21-7.26 (1H、m)、7.78-7.84 (2H、m)、8.09 (1H、s)、8.45 (1H、d、J=5.1 Hz)。

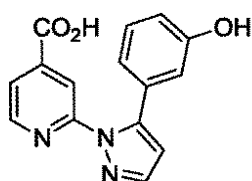
20

【0405】

D. 2-(5-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0406】

【化102】



30

【0407】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の2-[5-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸 (160 mg、0.54 mmol) の溶液に、0 °CでCH₂Cl₂ (5 mL) 中の1MのBBr₃を加え、その後、45 °Cで一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、EtOAcで溶解させ、その後、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、分取HPLCによって精製し、黄色の固体として表題化合物 (54 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 6.60-6.65 (3H、m)、6.71 (1H、dd、J=8.4、2.0 Hz)、7.11 (1H、t、J=8.0 Hz)、7.78-7.82 (2H、m)、8.04 (1H、s)、8.48 (1H、d、J=5.2 Hz)、9.46 (1H、s)、13.93 (1H、br s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₁N₃O₃、282；Found、282。

40

【0408】

実施例18：2-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

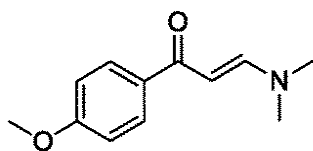
【0409】

A. (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)prop-2-en-1-オン

50

【0410】

【化103】



【0411】

実施例12のパートAの調製手順に従って、1-(4-メトキシフェニル)エタノンと DMF-DMAから88%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 2.88–3.06 (6H, br s)、3.85 (3H, s)、5.71 (1H, d, J=12.0 Hz)、6.91 (2H, d, J=8.8 Hz)、7.84 (1H, d, J=12.0 Hz)、7.91 (2H, d, J=8.8 Hz)。

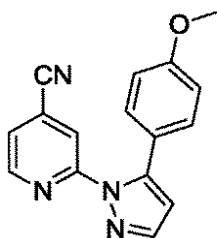
10

【0412】

B. 2-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0413】

【化104】



20

【0414】

実施例12のパートBの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(調製物3)と(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)prop-2-en-1-オンから100%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 3.84 (3H, s)、6.46 (1H, d, J=5.6 Hz)、6.88 (2H, dd, J=6.8と2.0 Hz)、7.20 (2H, dd, J=6.4、2.0 Hz)、7.37 (1H, dd, J=5.2と1.6 Hz)、7.75 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.91 (1H, s)、8.44 (1H, dd, J=4.8、0.8 Hz)。

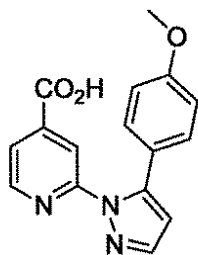
30

【0415】

C. 2-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0416】

【化105】



40

【0417】

実施例12のパートCの調製手順に従って、2-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから79%の収率で表題化合

50

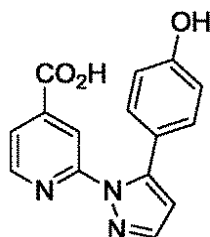
物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 3.76 (3H、s)、6.61 (1H、s)、6.88–6.91 (2H、m)、7.16–7.19 (2H、m)、7.76–7.80 (2H、m)、8.06 (1H、s)、8.45 (1H、d、 $J=5.1$ Hz)。

【0418】

D. 2-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0419】

【化106】



10

【0420】

実施例17のパートD17の調製手順に従って、2-[5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから32%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 6.56 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、6.71 (2H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.05 (2H、d、 $J=8.4$ Hz)、7.76–7.78 (2H、m)、8.02 (1H、s)、8.48 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、9.63 (1H、s)、13.89 (1H、br s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 282; Found, 282.

20

【0421】

実施例19：2-(5-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル) イソニコチン酸

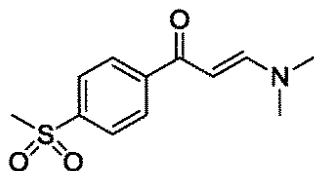
【0422】

A. (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル] prop-2-en-1-オン

30

【0423】

【化107】



【0424】

実施例12のパートAの調製手順に従って、1-[4-(メチルスルホニル)フェニル] エタノンとDMF-DMAから87%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.96 (3H、s)、3.06 (3H、s)、3.19 (3H、s)、5.66 (1H、d、 $J=12$ Hz)、7.83 (1H、d、 $J=12$ Hz)、7.96–8.04 (4H、m)。

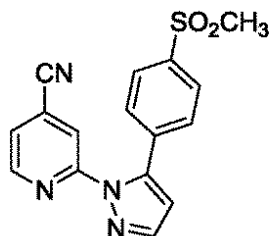
40

【0425】

B. 2-{5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0426】

【化 108】



【0427】

実施例 12 のパート B の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（調製物 3）と（2E）-3-（ジメチルアミノ）-1-〔4-（メチルスルホニル）フェニル〕prop-2-en-1-オンから 100% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 3.10（3H、s）、6.58（1H、d、J=1.6 Hz）、7.39（1H、dd、J=5.2 と 1.2 Hz）、7.51（2H、d、J=8.4 Hz）、7.81（1H、d、J=1.6 Hz）、7.93（2H、d、J=8.4 Hz）、8.20（1H、s）、8.29（1H、d、J=5.2 Hz）。

10

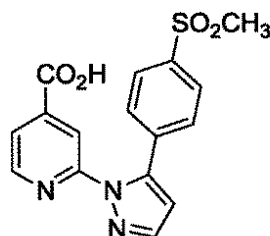
【0428】

C. 2-（5-（4-（メチルスルホニル）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

20

【0429】

【化 109】



【0430】

実施例 12 のパート C の調製手順に従って、2-〔5-〔4-（メチルスルホニル）フェニル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから 44% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 3.25（3H、s）、6.84（1H、d、J=1.6 Hz）、7.57（2H、d、J=8.4 Hz）、7.05（1H、dd、J=4.8、1.2 Hz）、7.87-7.93（3H、m）、8.22（1H、s）、8.40（1H、d、J=4.8 Hz）、13.98（1H、br s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₄S、344；Found、344。

30

【0431】

実施例 20：2-（5-（3-メトキシ-4-メチルフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

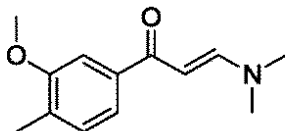
40

【0432】

A. （2E）-3-（ジメチルアミノ）-1-（3-メトキシ-4-メチルフェニル）prop-2-en-1-オン

【0433】

【化 1 1 0】



【0 4 3 4】

実施例 12 のパート A の調製手順に従って、1- (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) エタノンと DMF-DMA から 49% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.25 (3H, s)、2.95-3.10 (6H, m)、3.89 (3H, s)、5.72 (1H, d, J=12.0 Hz)、7.14 (1H, d, J=7.6 Hz)、7.37 (1H, dd, J=7.6、1.2 Hz)、7.45 (1H, d, J=1.2 Hz)、7.80 (1H, d, J=12.4 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₅NO₂, 220; Found, 220.

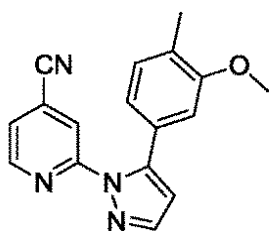
10

【0 4 3 5】

B. 2- [5- (3-メトキシ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【0 4 3 6】

【化 1 1 1】



20

【0 4 3 7】

実施例 12 のパート B の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (調製物 3) と (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-メトキシ-4-メチルフェニル) prop-2-en-1-オンから 100% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 2.24 (3H, s)、3.73 (3H, s)、6.51 (1H, d, J=1.6 Hz)、6.71-6.75 (2H, m)、7.08 (1H, d, J=8.0 Hz)、7.39 (1H, dd, J=5.2、1.2 Hz)、7.77 (1H, d, J=1.2 Hz)、7.90 (1H, s)、8.47 (1H, d, J=5.2 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₄O, 291; Found, 291.

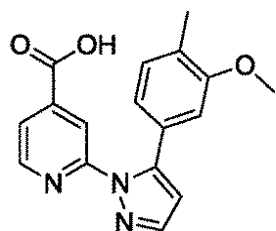
30

【0 4 3 8】

C. 2- (5- (3-メトキシ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 4 3 9】

【化 1 1 2】



40

【0 4 4 0】

実施例 12 のパート C の調製手順に従って、2- [5- (3-メトキシ-4-メチルフェ

50

エニル) - 1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから53%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 2.13 (3H、s)、3.63 (3H、s)、6.69-6.71 (2H、m)、6.79 (1H、d、J=1.6 Hz)、7.07 (1H、d、J=7.6 Hz)、7.78-7.83 (2H、m)、8.08 (1H、s)、8.48 (1H、d、J=4.8 Hz)、13.92 (1H、br s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₃、310; Found、310.

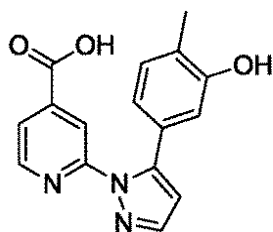
【0441】

実施例21: 2-(5-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

10

【0442】

【化113】



【0443】

20

実施例17のパートDの調製手順に従って、2-(5-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸から24%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 2.09 (3H、s)、6.57-6.61 (3H、m)、7.00 (1H、d、J=7.2 Hz)、7.79 (2H、dd、J=4.0、2.0 Hz)、8.02 (1H、s)、8.50 (1H、d、J=4.8 Hz)、9.30 (1H、s)、13.92 (1H、br s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₃、296; Found、296.

【0444】

実施例22: 2-(5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

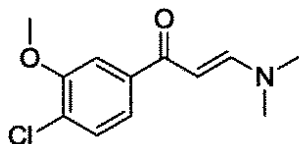
30

【0445】

A. (2E)-1-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-en-1-オン

【0446】

【化114】



40

【0447】

実施例12のパートAの調製手順に従って、1-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)エタノンとDMF-DMAから43%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.94 (3H、br s)、δ 3.16 (3H、br s)、3.97 (3H、s)、5.67 (1H、d、J=12.4 Hz)、7.38 (2H、s)、7.56 (1H、s)、7.81 (1H、d、J=12.4 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₂ClNO₂、240; Found、240.

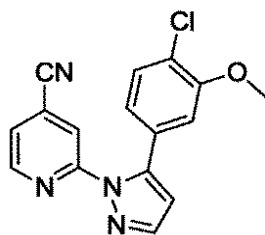
【0448】

B. 2-[5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

50

【0449】

【化115】



【0450】

10

実施例12のパートBの調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩（調製物3）と（2E）-1-（4-クロロ-3-メトキシフェニル）-3-（ジメチルアミノ）prop-2-en-1-オンから74%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 3.82（3H、s）、6.53（1H、d、J=2.0Hz）、6.78（1H、d、J=2.4Hz）、6.89（1H、d、J=1.6Hz）、7.32（1H、d、J=8.0Hz）、7.39（1H、dd、J=5.2、1.2Hz）、7.78（1H、d、J=1.2Hz）、8.07（1H、s）、8.39（1H、dd、J=5.2、0.8Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁ClN₄O、311；Found、311.

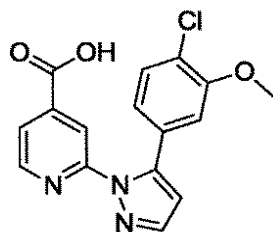
【0451】

20

C. 2-（5-（4-クロロ-3-メトキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0452】

【化116】



30

【0453】

実施例12のパートCの調製手順に従って、2-[5-（4-クロロ-3-メトキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから71%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 3.79（3H、s）、6.55（1H、d、J=1.2Hz）、6.79（1H、s）、6.87（1H、d、J=2.0Hz）、7.30（1H、d、J=8.4Hz）、7.82（2H、s）、8.15（1H、s）、8.32（1H、s）、8.46（1H、d、J=4.8Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃、330；Found、330.

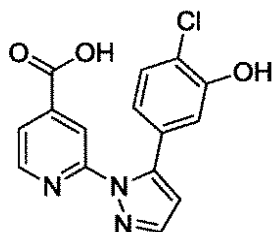
40

【0454】

実施例23：2-（5-（4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0455】

【化 1 1 7】



【0 4 5 6】

実施例 17 のパート D の調製手順に従って、2-（5-（4-クロロ-3-メトキシフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸から 19% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）：δ 6.51（1H、s）、6.60（1H、dd、J=8.4、2.0 Hz）、6.66（1H、d、J=2.0 Hz）、7.14（1H、d、J=8.4 Hz）、7.68（1H、s）、7.77（1H、d、J=4.4 Hz）、7.93（1H、s）、8.39（1H、s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀ClN₃O₃、316；Found、316.

10

【0 4 5 7】

実施例 24：2-〔5-（1H-インダゾール（indazole）-6-イル（yl））-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

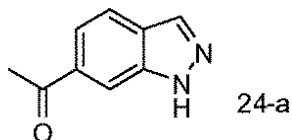
【0 4 5 8】

A. 1-（1H-インダゾール-6-イル）エタノン（24-a）

20

【0 4 5 9】

【化 1 1 8】



【0 4 6 0】

40 mL の THF 中の 6-ブロモ-1H-インダゾール（5.0 g、25.4 mmol）の溶液に、-65 °C で n-BuLi（2.5 M、30 mL、76.2 mmol）を滴下で加え、混合物を 2 時間攪拌した。その後、N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（2.9 g、27.9 mmol）を加えた。反応混合物は -65 °C でもう 2 時間攪拌し、その後、40 mL の H₂O でクエンチした。混合物を EtOAc（3×50 mL）で抽出した。結合した有機質層を、100 mL の塩水で洗浄し、乾燥させて、乾燥するまで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（PE/EA=40/1）で精製して、黄色の固体として表題化合物 24-a（370 mg、9%）を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₈N₂O、161；Found、161.

30

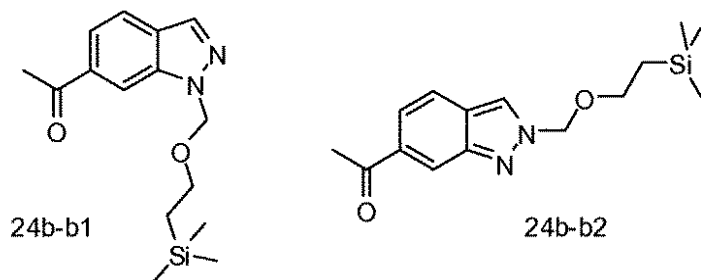
【0 4 6 1】

B. 1-（1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-6-イル）エタノン（24-b1）と 1-（2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾール-6-イル）エタノン（24-b2）

40

【0 4 6 2】

【化 1 1 9】



【0 4 6 3】

10

4 mL の DMF 中の 1- (1H-インダゾール-6-イル) エタノン 24-a (200 mg、1.25 mmol) の溶液に、0-5 °C で NaH (77 mg、1.9 mmol) を加え、混合物を 0-5 °C で 1 時間攪拌した。その後、2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (215 mg、1.29 mmol) を加えた。混合物を 5 mL の H₂O を加える前に 2 時間攪拌した。反応混合物を抽出し (3 x 10 mL の EtOAc)、乾燥させ、乾燥するまで濃縮して、黄色の油として製品 24-b1 と 24-b2 の混合物 (280 mg、77%) を得て、これをそれ以上精製することなく次の合成ステップに用いた。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₅H₂₂N₂O₂Si、291; Found、291.

【0 4 6 4】

20

C. 3- (ジメチルアミノ) -1- (1- (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-6-イル) prop-2-en-1-オン (24-c1) と 3- (ジメチルアミノ) -1- (2- (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -2H-インダゾール-6-イル) prop-2-en-1-オン (24-c2)

【0 4 6 5】

【化 1 2 0】



30

【0 4 6 6】

10 mL の DMF 中の化合物 3 (700 mg、2.4 mmol) の位置異性体 (regioisomeric) 混合物に、2 mL の DMF-DMA を加え、混合物を 115 °C まで加熱して、4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、乾燥するまで濃縮して、黄色の油として、未精製の製品 24-c1 と 24-c2 (900 mg、100%) を得て、これをそれ以上精製することなく次の合成ステップに使用した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₂₇N₃O₂Si、346; Found、346.

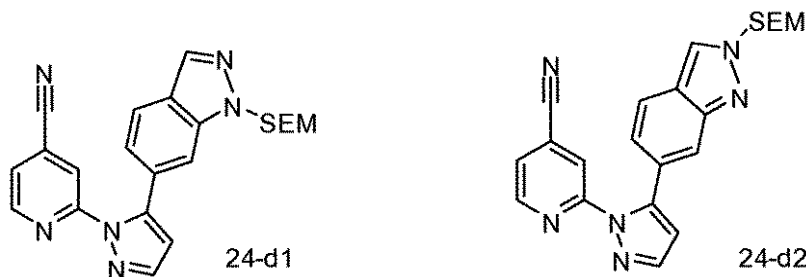
【0 4 6 7】

40

D. 2- (5-1- (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-6-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチノニトリル (24-d1) と 2- (5- (2- (2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -2H-インダゾール-6-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチノニトリル (24-d2)

【0 4 6 8】

【化 1 2 1】



【0 4 6 9】

10

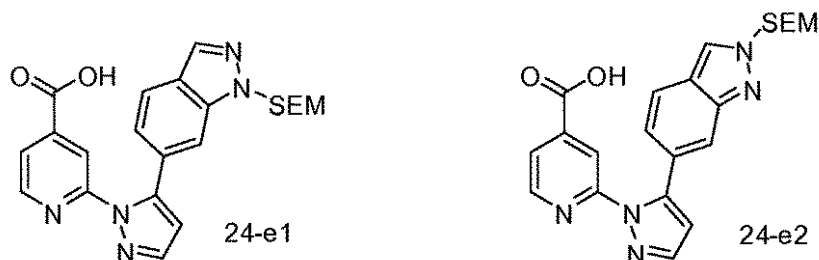
化合物 24-c1 と 24-c2 (900 mg、2.6 mmol) と、EtOH (10 mL) と AcOH (2 mL) 中の 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (350 mg、2.6 mmol) の混合物を、90 °C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取 HPLC で精製し、化合物 24-d1 と 24-d2 (390 mg、36%) を得て、これをそれ以上精製することなく次の合成ステップに使用した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₄N₆O Si、417; Found、417.

【0 4 7 0】

E. 2-((5-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-4-yl)propanoic acid (24-e1) と 2-((5-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-4-yl)propanoic acid (24-e2) 20

【0 4 7 1】

【化 1 2 2】



30

【0 4 7 2】

EtOH (10 mL) 中の化合物 24-d1 と 24-d2 (390 mg、0.94 mmol) の溶液に、室温で 5 M の NaOH (2 mL) を加え、1 時間 90 °C で撹拌した。反応混合物を冷却し、pH = 3 になるまで 1 N の HCl で酸性化し、ろ過して黄色の固体を得て、EtOH から再結晶化することで、白色固体として化合物 24-e1 と 24-e2 (230 mg、56%) を得て、これをそれ以上精製することなく次の合成のステップに使用した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₂H₂₅N₅O₃ Si、436; Found、436.

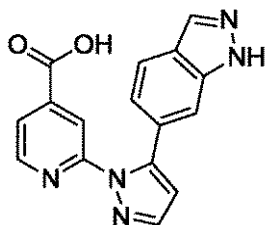
【0 4 7 3】

40

F. 2-[[5-(1H-indazol-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl]pyridin-4-yl]propanoic acid

【0 4 7 4】

【化 1 2 3】



【0 4 7 5】

HCl/EtOAc (6M、10mmol) 中の化合物 24-e1 と 24-e2 (50 mg、0.12mmol) の溶液を室温で一晩中撹拌した。反応混合物をろ過し、固体を 1 時間 EtOAc/PE (0.5mL/5mL) で撹拌した。濾過後、固体をヘキサンで洗浄して、黄色の固体として表題化合物 (13mg、37%) を得た。¹H NMR (400MHz、MeOD-d₄) : δ 6.75 (1H、s)、7.06 (1H、dd、J = 6.8、1.6Hz)、7.51 (1H、s)、7.77 (1H、d、J = 8.4Hz)、7.88 (2H、s)、8.14 (2H、d、J = 1.2Hz)、8.45 (1H、d、J = 2.0Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁N₅O₂、306; Found、306。

10

【0 4 7 6】

実施例 25：メチル 2-〔5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸塩

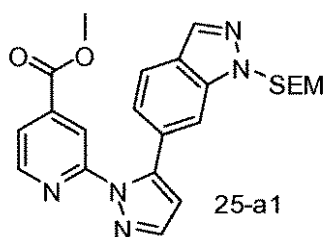
20

【0 4 7 7】

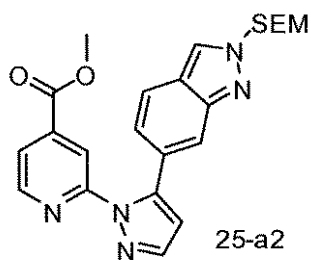
A. メチル 2-(5-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸 (25-a1) と 2-(5-(2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸 (25-a2)

【0 4 7 8】

【化 1 2 4】



25-a1



25-a2

30

【0 4 7 9】

CH₂Cl₂/DMF (2mL/1滴下) 中の化合物 24-e1 と 24-e2 (50 mg、0.12mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.5mL) を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。その後、反応混合物を MeOH (1mL) に滴下で加え、結果として生じた混合物を室温で 30 分間撹拌した。揮発物を取り除くことで、黄色の固体として化合物 25-a1 と 25-a2 (60mg、100%) を得て、これをそれ以上精製することなく次の合成のステップに使用した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₇N₅O₃Si、450; Found、450。

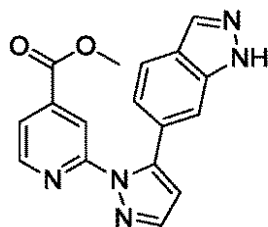
40

【0 4 8 0】

B. メチル 2-〔5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸塩

【0 4 8 1】

【化 1 2 5】



【0 4 8 2】

TFA/CH₂Cl₂ (0.5 mL/2 mL) 中の化合物 25-a1 と 25-a2 (60 mg、0.12 mmol) の溶液を、室温で一晩中撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和した水性の NaHCO₃ で pH=8 に調節した。混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。結合した有機質層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、分取 HPLC で精製して、黄色の固体として表題化合物 (10 mg、28%) を得た。¹H NMR (400 MHz、MeOD-d₄) : δ 3.96 (3H、s)、6.74 (1H、d、J=1.6 Hz)、7.00 (1H、dd、J=8.4、1.2 Hz)、7.50 (1H、s)、7.74 (1H、d、J=8.4 Hz)、7.87 (2H、m)、8.07 (1H、s)、8.13 (1H、s)、8.46 (1H、d、J=7.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃N₅O₂、320; Found、320.

【0 4 8 3】

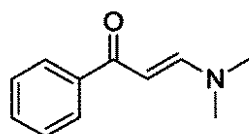
実施例 26: 2-(5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 4 8 4】

A. (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-フェニル prop-2-en-1-オン

【0 4 8 5】

【化 1 2 6】



【0 4 8 6】

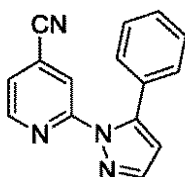
25-mL マイクロ波バイアル内の 10.0 mL の DMA 中の アセトフェノン (8.0 g、66.58 mmol、1.0 eq) と DMF (5.8 g、79.90 mmol、1.2 eq) の混合物を、0.5-1 時間 115 °C で照射した。未精製の反応混合物を n-ヘキサンで粉末にして、結果として生じた固体をろ過して浅黄色固体 (3.4 g、29.3% の収率) として表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₃NO、176; Found、176.

【0 4 8 7】

B. 2-(5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチノニトリル

【0 4 8 8】

【化 1 2 7】



【0 4 8 9】

エタノール (10 mL) 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (100 mg、0.75 mmol、1.0 eq、調製物 2) と (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-フェ

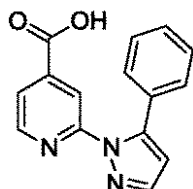
ニル prop-2-en-1-オン (132 mg、0.75 mmol、1.0 の eq.) の溶液に、2-5 滴の AcOH を加えた。反応混合物を 12 時間還流条件下においた。反応完了後に、減圧条件下で揮発物を取り除き、結果として生じた未精製の材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (20% の EtOAc / ヘキサン) で精製して、黄色の油 (150 mg、81% の収率) として表題化合物を得た。[M+H] Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$ 、247.09; Found、247.

【0490】

C. 2-(5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0491】

【化128】



【0492】

EtOH (10 mL) 中の 2-(5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチンニトリル (100 mg、0.41 mmol) の攪拌溶液に、水 (1.0 mL) 中の 25% NaOH の溶液を加えた。反応混合物を 1 時間 80 °C で還流条件下で加熱した。反応完了後、溶媒を取り除き、結果として生じた混合物を水で希釈し、pH を 2.0 N の HCl で pH = 4-5 に調節した。混合物を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、結合した有機質層を Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を取り除いて浅黄色固体を得た。これをヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物 (60 mg、55% の収率) を得た。 ^1H NMR (300 MHz、 DMSO-d_6) δ 8.5 (s、1H)、8.2 (d、1H、 $J=2.1$ Hz)、7.9 (s、1H)、7.78 (s、1H)、7.7 (d、1H、 $J=2.7$ Hz)、7.3 (m、2H)、7.2 (m、1H)、6.65 (s、2H)。[M+H] Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ 、266; Found、266.

【0493】

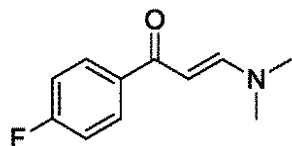
実施例 27: 2-(5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0494】

A. (E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル) prop-2-en-1-オン

【0495】

【化129】



【0496】

実施例 26 のパート A の調製手順に従って、1-(4-フルオロフェニル)エタノンから 39% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.91 (dd、2H、 $J=5.8$ 、7.7 Hz)、7.79 (d、1H、 $J=12.6$ Hz)、7.0 (t、2H、 $J=8.7$ と 7.7 Hz)、5.6 (d、1H、 $J=12.6$ Hz)、3.14 (s、3H)、2.92 (s、3H)。[M+H] Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}$ 、193; Found、193.

【0497】

10

20

30

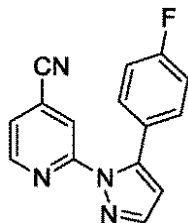
40

50

B. 2-（5-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチノニトリル

【0498】

【化130】



10

【0499】

実施26のパートBの調製手順に従って、2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル（調製物2）と（E）-3-（ジメチルアミノ）-1-（4-フルオロフェニル）prop-2-en-1-オンから32%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）δ 8.36（d、1H、J=4.8 Hz）、8.0（s、1H）、7.7（s、1H）、7.37（d、1H、J=3.8 Hz）、7.25（d、2H、J=5.8）、7.0（t、2H、J=8.7 Hz、1H）、6.45（s、1H）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₉FN₄、265；Found、265。

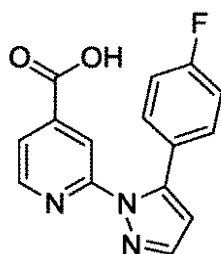
【0500】

20

C. 2-（5-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0501】

【化131】



30

【0502】

実施例26のパートCの調製手順に従って、2-（5-（4-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチノニトリルから35%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆）：δ 8.8（d、1H、J=4.4 Hz）、8.5（s、1H）、8.26（s、1H）、8.2（d、1H、J=4.4 Hz）、7.74（t、2H、J=7.7 Hz）、7.54（t、2H、J=7.7 Hz）、7.1（s、1H）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀FN₃O₂、283；Found、283。

【0503】

40

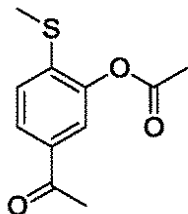
実施例28：2-（5-（3-ヒドロキシ-4-（メチルスルホニル）フェニル）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

【0504】

A. 5-アセチル-2-（メチルスルファニル）酢酸フェニル

【0505】

【化 1 3 2】



【0 5 0 6】

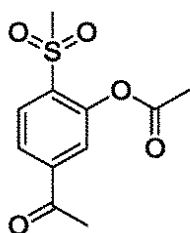
CS₂ (50 mL) 中の 2-(メチルスルファニル)フェノール (4.2 g、30 mmol) の溶液に、10 分間 0 °C で塩化アセチル (5.2 g、66 mmol) を滴下で加えた。結果として生じた混合物を室温で 20 分間攪拌した。その後、AlCl₃ (10.8 g、81 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間還流条件下で加熱した。反応混合物を氷水に注ぎ、濃縮した。HCl (5 mL) を加え、反応混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。結合した有機質層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解させ、0 °C まで冷却し、塩化アセチル (1.2 g、15 mmol) とトリエチルアミン (1.5 g、15 mmol) で連続的に処理した。混合物を 2 時間室温で攪拌し、水に注いだ。層の分離の後、有機相を水、3 N の HCl、および 10 % の水溶性の KHCO₃ で連続的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて乾燥させた。ベンゼンヘキサンから生じる固体の再結晶化により表題化合物 (2.5 g、37 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.08 (3H、s)、2.47 (3H、s)、2.55 (3H、s)、7.26 (1H、d、J = 4.8 Hz)、7.57 (1H、d、J = 4.8 Hz)、7.60 (1H、s)。

【0 5 0 7】

B. 5-アセチル-2-(メチルスルホニル)酢酸フェニル

【0 5 0 8】

【化 1 3 3】



【0 5 0 9】

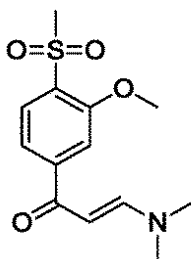
CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 5-アセチル-2-(メチルスルファニル)酢酸フェニル (2.24 g、10 mmol) の溶液に、mCPBA (8.62 g、50 mmol) を 0 °C で加え、混合物を 3 時間室温で攪拌した。NaHCO₃ の溶液を加え、CH₂Cl₂ で抽出した。有機相を、水、3 N の HCl、および 10 % の水溶性の KHCO₃ で連続的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、未精製の製品 (2.1 g、82 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 2.10 (3H、s)、2.57 (3H、s)、2.84 (3H、s)、7.86 (1H、d、J = 4.8 Hz)、7.93 (1H、s)、8.05 (1H、d、J = 4.8 Hz)。

【0 5 1 0】

C. 5-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-エノイル]-2-(メチルスルホニル)酢酸フェニル

【0 5 1 1】

【化 1 3 4】



【0 5 1 2】

DMF (20 mL) 中の 5-アセチル-2-(メチルスルホニル) 酢酸フェニル (1.5 g、5.8 mmol) と DMF-DMA (1.2 g、10 mmol) の溶液を、100 °C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 4 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、表題化合物 (0.5 g、30%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₇NO₄S、284; Found、284.

10

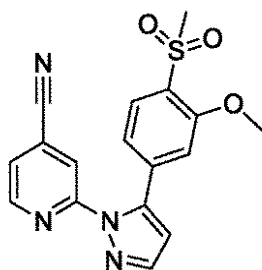
【0 5 1 3】

D. 2-{5-[3-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボニトリル

【0 5 1 4】

【化 1 3 5】

20



【0 5 1 5】

EtOH (15 mL) と AcOH (3 mL) 中の 5-[(2E)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-エノイル]-2-(メチルスルホニル) 酢酸フェニル (1.5 g、5.3 mmol) と 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (0.8 g、6 mmol、調製物 2) の混合物を、90 °C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取 HPLC で精製し、表題化合物 (270 mg、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ 3.26 (3H、s)、3.96 (3H、s)、6.58 (1H、d、J = 1.6 Hz)、6.96 (1H、dd、J = 8.4、1.2 Hz)、7.05 (1H、d、J = 1.2 Hz)、7.41 (1H、dd、J = 4.8、1.2 Hz)、7.81 (1H、d、J = 2.0 Hz)、7.93 (1H、d、J = 8.4 Hz)、8.18 (1H、s)、8.35 (1H、d、J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₄O₃S、355; Found、355.

30

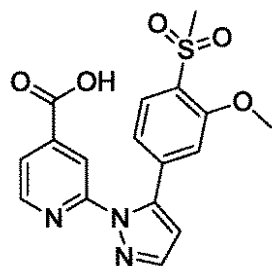
40

【0 5 1 6】

E. 2-{5-[3-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【0 5 1 7】

【化 1 3 6】



【0 5 1 8】

10

EtOH (5 mL) 中の 2- {5- [3-メトキシ-4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル (270 mg、0.76 mmol) の溶液に、室温で 5 M の NaOH (2 mL) を加え、その後、1 時間 90 °C で撹拌した。反応混合物を冷却し、pH = 3 になるまで 1 N の HCl で酸性化し、ろ過して、黄色の固体を得て、その後、EtOH から再結晶化して、白色固体として表題化合物 (230 mg、80%) を得た。[M+H] Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₅S、374; Found、374.

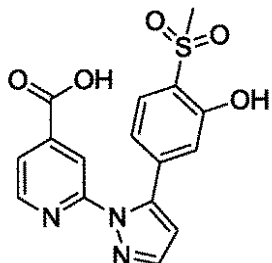
【0 5 1 9】

F. 2- (5- (3-ヒドロキシ-4- (メチルスルホニル) フェニル) -1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

20

【0 5 2 0】

【化 1 3 7】



30

【0 5 2 1】

実施例 17 のパート D の調製手順に従って、2- {5- [3-メトキシ-4- (メチルスルホニル) フェニル] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から 6% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 3.21 (3H、s)、6.78 (1H、d、J = 1.6 Hz)、6.89–6.92 (2H、m)、7.65 (1H、d、J = 8.0 Hz)、7.81–7.82 (1H、m)、7.90 (1H、d、J = 2.0 Hz)、8.16 (1H、s)、8.48 (1H、d、J = 4.8 Hz)、11.12 (1H、br). [M+H] Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₅S、360; Found、360.

【0 5 2 2】

40

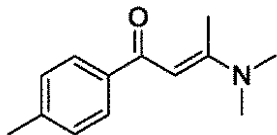
実施例 29 : 2- (3-メチル-5-ピトリル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 5 2 3】

A. (2E)-3- (ジメチルアミノ) -1- (4-メチルフェニル) but-2-en-1-オン

【0 5 2 4】

【化 1 3 8】



【0 5 2 5】

(1, 1-ジメトキシ-エチル)-ジメチル-アミン中の1-(4-メチルフェニル)エタノン(2.0 g、15 mmol)の溶液を120 °Cに加熱して一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、乾燥するまで濃縮した。残留物を1時間25 mLのヘキサンで撹拌してろ過した。固体をヘキサンで洗浄し、その後、乾燥させて、黄色の固体として表題化合物(1.8 g、60%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 2.37(3H、s)、2.65(3H、s)、3.07(6H、s)、5.68(1H、s)、7.19(2H、d、J=7.6 Hz)、7.77(2H、d、J=8.0 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₇NO、204; Found、204.

10

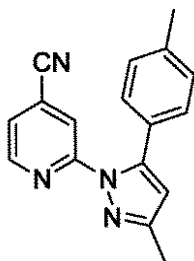
【0 5 2 6】

B. 2-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0 5 2 7】

【化 1 3 9】

20



【0 5 2 8】

10 mLのEtOHの中の(2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メチルフェニル)but-2-en-1-オン(227 mg、1.1 mmol)と2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル(150 mg、1.1 mmol、調製物2)の溶液に、2 mLのAcOHを加えた。冷却して乾燥するまで濃縮する前に、反応混合物を還流条件下で一晩中加熱した。飽和した水溶性のK₂CO₃を用いて残留物をpH>8に調節し、その後、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。結合した有機質層を20 mLの塩水で洗浄し、乾燥させ、乾燥するまで濃縮することで、黄色の固体として表題化合物(170 mg、55.6%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): δ 2.38(6H、s)、6.30(1H、s)、7.15(4H、s)、7.33(1H、d、J=4.0 Hz)、7.78(1H、s)、8.44(1H、d、J=4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₄、275; Found、275.

30

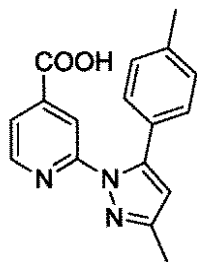
【0 5 2 9】

C. 2-(3-メチル-5-ピトリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0 5 3 0】

40

【化 1 4 0】



【0 5 3 1】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-[3-メチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから 22% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) : δ 2.28 (3H、s)、2.30 (3H、s)、6.44 (1H、s)、7.15 (4H、s)、7.72 (1H、d、 $J=4.5$ Hz)、8.06 (1H、s)、8.70 (1H、d、 $J=4.5$ Hz). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, 294; Found, 294.

【0 5 3 2】

実施例 30 : 2-(3-エチル-5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

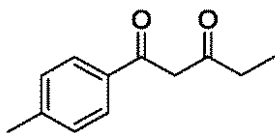
20

【0 5 3 3】

A. 1-(4-メチルフェニル)ペンタン-1, 3-ジオン

【0 5 3 4】

【化 1 4 1】



【0 5 3 5】

30

2 mL のプロピオン酸エチル・エステル中の NaH (60%、106 mg、4.44 mmol) の懸濁液に、0-5 °C で 1-(4-メチルフェニル)エタノン (500 mg、3.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩中攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機質層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1) で精製し、黄色の油として表題化合物 (370 mg、52%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 1.22 (3H、m)、2.45 (5H、m)、6.17 (2H、s)、7.27 (2H、d、 $J=10$ Hz)、7.81 (2H、d、 $J=11.2$ Hz). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 191; Found, 191.

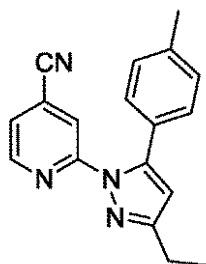
40

【0 5 3 6】

B. 2-[3-エチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0 5 3 7】

【化 1 4 2】



【0 5 3 8】

10

10 mL の EtOH 中の 1-(4-メチルフェニル)ペンタン-1, 3-ジオン (370 mg、1.9 mmol) と 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (150 mg、1.1 mmol、調製物 2) の溶液に、2 mL の AcOH を加えた。冷却して乾燥するまで濃縮する前に、反応混合物を還流条件下で一晩中加熱した。飽和した水溶性の K_2CO_3 を用いて残留物を pH > 8 に調節し、その後、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。結合した有機質層を、20 mL の塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10/1) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (560 mg、77%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $CDCl_3$) : δ 1.33 (3H、m)、2.38 (3H、s)、2.76 (2H、m)、6.33 (1H、s)、7.15 (4H、m)、7.31 (1H、m)、7.82 (1H、s)、8.42 (1H、m)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{18}H_{16}N_4$ 、289; Found、289.

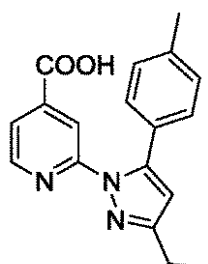
20

【0 5 3 9】

C. 2-(3-エチル-5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0 5 4 0】

【化 1 4 3】



30

【0 5 4 1】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-[3-エチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから 69% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 1.26 (3H、m)、2.30 (3H、s)、2.66 (2H、m)、6.33 (1H、s)、7.12 (4H、m)、7.72 (1H、m)、8.07 (1H、s)、8.39 (1H、d、 $J = 4.8$ Hz)、13.88 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{18}H_{17}N_3O_2$ 、308; Found、308.

40

【0 5 4 2】

実施例 31 : 2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

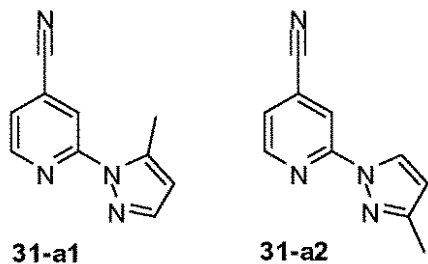
【0 5 4 3】

A. 2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (31-a1) と 2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (31-a2)

【0 5 4 4】

50

【化 1 4 4】



【0 5 4 5】

10

EtOH (5 mL) と AcOH (1 mL) 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (268 mg、2 mmol、調製物 2) と (3E)-4-(ジメチルアミノ)but-3-en-2-オン (339 mg、3 mmol) の混合物を、90 °C で一晩中攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取 HPLC で精製して、化合物 31-a1 (90 mg) と 31-a2 (150 mg) を得た。

31-a1 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 2.38 (3H, s)、6.29 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、7.32 (1H, dd $J=5.2, 1.2$ Hz)、8.18 (1H, s)、8.42 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、8.52–8.53 (1H, m). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$, 185; Found, 185.

20

31-a2 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 2.71 (3H, s)、6.22 (1H, d, $J=0.8$ Hz)、7.36 (1H, dd, $J=4.8, 1.2$ Hz)、7.61 (1H, d, $J=1.2$ Hz)、8.26 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、8.57 (1H, dd, $J=5.2, 0.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$, 185; Found, 185.

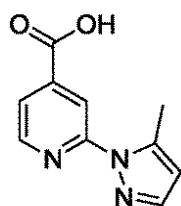
【0 5 4 6】

B. 2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0 5 4 7】

【化 1 4 5】

30



【0 5 4 8】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (31-a1) から 53% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.31 (3H, s)、6.42 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、7.70 (1H, dd $J=5.2, 1.2$ Hz)、8.25 (1H, s)、8.53 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、8.61 (1H, d, $J=5.2$ Hz)、13.86 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 204; Found, 204.

40

【0 5 4 9】

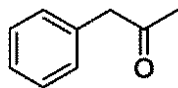
実施例 32 : 2-(5-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0 5 5 0】

A. 1-フェニルプロパン-2-オン

【0 5 5 1】

【化 1 4 6】



【0 5 5 2】

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 1-フェニルプロパン-2-オール (2.72 g、20 mmol) の溶液を、0 °C でクロロクロム酸ピリジニウム (PCC、5.4 g、25 mmol) に加え、混合物を 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 20 : 1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (2.3 g、84%) を得た。

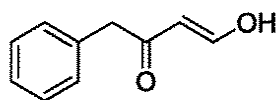
10

【0 5 5 3】

B. (3E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニルbut - 3 - en - 2 - オン

【0 5 5 4】

【化 1 4 7】



【0 5 5 5】

小片に切り分けられたナトリウム (299 mg、13 mmol) を含む無水のジエチルエーテル (50 mL) 中の 1-フェニルプロパン-2-オン (1.78 g、13 mmol) の溶液に、ギ酸エチル (1.4 g、20 mmol) を攪拌しながら氷で冷やしつつゆっくりと加えた。室温で一晩中静置させた後、水を加え、エーテル層を水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10 : 1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (1.2 g、57%) を得た。

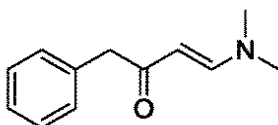
20

【0 5 5 6】

C. (3E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルbut - 3 - en - 2 - オン

【0 5 5 7】

【化 1 4 8】



【0 5 5 8】

THF (20 mL) 中の (3E) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニルbut - 3 - en - 2 - オン (1.2 g、7.4 mmol) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (1.8 g、22.2 mmol)、K₂CO₃ (6.1 g、44.4 mmol) を加え、混合物を室温で一晩中攪拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 10 : 1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (0.6 g、43%) を得た。

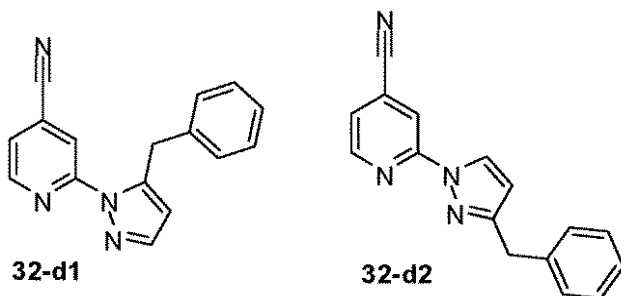
40

【0 5 5 9】

D. 2 - (5 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボニトリル (32 - d1) と 2 - (3 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボニトリル (32 - d2)

【0 5 6 0】

【化 1 4 9】



10

【0 5 6 1】

EtOH (5 mL) と AcOH (1 mL) 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (268 mg、2 mmol、調製物 2) と (3E)-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルbut-3-en-2-オン (567 mg、3 mmol) の混合物を、90 °C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取HPLCで精製して、化合物 32-d1 (100 mg) と 32-d2 (110 mg) を得た。

32-d1: [M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₂N₄, 261; Found, 261.

32-d2: [M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₂N₄, 261; Found, 261.

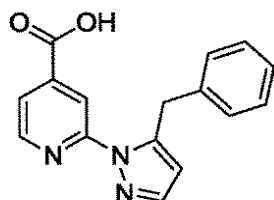
20

【0 5 6 2】

E. 2-(5-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 5 6 3】

【化 1 5 0】



30

【0 5 6 4】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-(5-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリル (32-d1) から 57% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.03 (2H, s)、6.40 (1H, d, J = 2.4 Hz)、7.21–7.25 (1H, m)、7.27–7.32 (4H, m)、7.70 (1H, dd, J = 4.8 と 1.2 Hz)、8.27 (1H, s)、8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz)、8.60 (1H, d, J = 5.4 Hz). [M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Found, 280.

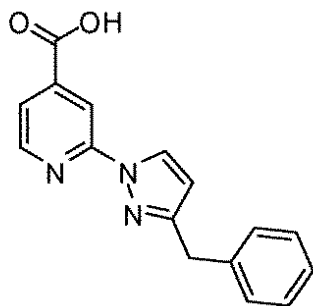
【0 5 6 5】

実施例 33: 2-(3-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

【0 5 6 6】

40

【化 1 5 1】



10

【0 5 6 7】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- (3-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリル (32-d2) から 30% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) : δ 4.53 (2H、s)、6.19 (1H、s)、7.17-7.27 (5H、m)、7.69-7.72 (2H、m)、8.20 (1H、s)、8.60 (1H、d、J=4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Found, 280.

【0 5 6 8】

実施例 34 : 2- (5-フェネチル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸

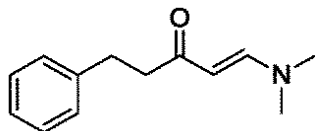
【0 5 6 9】

20

A. (1E)-1- (ジメチルアミノ) -5-フェニルペンタ-1-エン-3-オン

【0 5 7 0】

【化 1 5 2】



【0 5 7 1】

DMF (10 mL) 中の 4-フェニルブタン-2-オン (3.96 g、20 mmol) と DMF-DMA (2.4 g、20 mmol) の溶液を、100 °C で一晩中攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、シリカゲル・カラム (PE/EA=4:1~2:1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (1.5 g、37%) を得た。

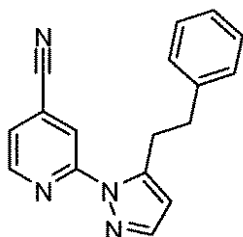
30

【0 5 7 2】

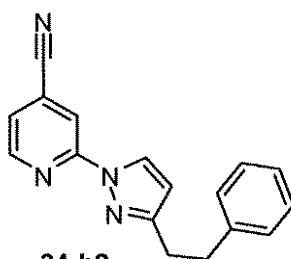
B. 2- [5- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル (34-b1) と 2- [3- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル (34-b2)

【0 5 7 3】

【化 1 5 3】



34-b1



34-b2

40

【0 5 7 4】

EtOH (5 mL) と AcOH (1 mL) 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (268 mg、2 mmol、調製物 2) と (1E)-1- (ジメチルアミノ) -5-フェニルペンタ-1-エン-3-オン (406 mg、2 mmol) の混合物を、90 °C で一

50

晩中攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取HPLCで精製して、化合物34-b1 (92mg)と化合物34-b2 (180mg)を得た。

34-b1: [M+H] Calcd for $C_{17}H_{14}N_4$, 275; Found, 275.

34-b2: [M+H] Calcd for $C_{17}H_{14}N_4$, 275; Found, 275.

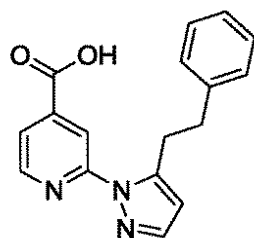
【0575】

C. 2-(5-フェネチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0576】

【化154】

10



【0577】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2-[5-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル(34-b1)から46%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.95-3.03 (4H, m), 6.46 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.26-7.29 (4H, m), 7.70 (1H, dd, $J=4.2$, 1.2 Hz), 8.26 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=5.2$ Hz). [M+H] Calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_2$, 294; Found, 294.

20

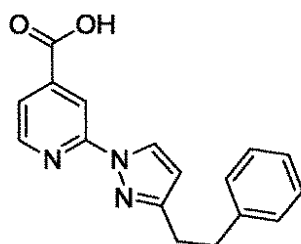
【0578】

実施例35: 2-(3-フェネチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0579】

【化155】

30



【0580】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2-[3-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル(34-b2)から61%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.93 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.41 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.41 (1H, s), 7.15-7.29 (5H, m), 7.70 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=4.2$, 1.6 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.69 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 13.86 (1H, br). [M+H] Calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_2$, 294; Found, 294.

40

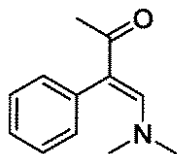
【0581】

実施例36: 2-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0582】

50

A. (3E)-4-(ジメチルアミノ)-3-フェニルbut-3-en-2-オン
 【0583】
 【化156】



【0584】

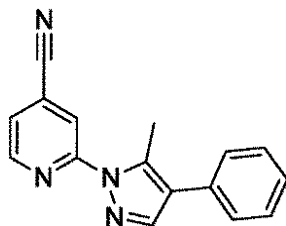
DMF (10 mL) 中の1-フェニルプロパン-2-オン (2.3 g、20 mmol) とDMF-DMA (2.4 g、20 mmol) の溶液を100 °Cで一晩中攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、シリカゲル・カラム (PE/EtOAc = 4:1 ~ 2:1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (0.7 g、18%) を得た。

【0585】

B. 2-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0586】

【化157】



【0587】

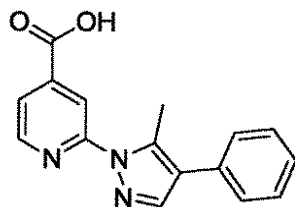
実施例28のパートDの調製手順に従って、(3E)-4-(ジメチルアミノ)-3-フェニルbut-3-en-2-オンと、2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (調製物2) から34%の収率で表題化合物を調製した。[M+H] Calc'd for C₁₆H₁₂N₄, 261; Found, 261.

【0588】

C. 2-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0589】

【化158】



【0590】

実施例28のパート8の調製手順に従って、2-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-4-カルボニトリルから41%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72 (3H, s)、7.32-7.36 (1H, m)、7.45-7.51 (4H, m)、7.79 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz)、7.98 (1H, s)、8.29 (1H, s)、8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz)、13.90-13.91 (1H, 広い)。[M+H] Calc'd for C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Found, 280.

【0591】

実施例37: 2-(5-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニ

10

20

30

40

50

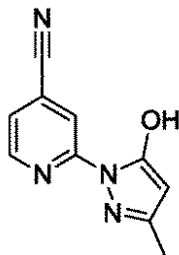
コチン酸

【0592】

A. 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0593】

【化159】



10

【0594】

EtOH (10 mL) と AcOH (2 mL) 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (536 mg、4 mmol、調製物 2) とエチル 3-オキソブタノアート (780 mg、6 mmol) の混合物を 90 °C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、フラッシュ・カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (500 mg、67%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₈N₄O, 201; Found, 201.

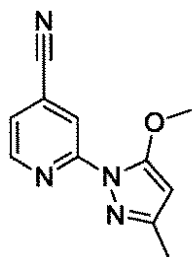
20

【0595】

B. 2-(5-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0596】

【化160】



30

【0597】

DMF 中の 2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (200 mg、1 mmol) と K₂CO₃ (276 mg、2 mmol) の溶液に、MeI (213 mg、1.5 mmol) を -20 °C で滴下で加えた。混合物を 0 °C に温め、3 時間撹拌した。水を加え、反応混合物を EtOAc で抽出し、その後、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (50 mg) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₀N₄O, 215; Found, 215.

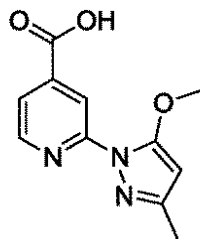
40

【0598】

C. 2-(5-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸

【0599】

【化 1 6 1】



【0 6 0 0】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-（5-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルから 81% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 2.19（3H、s）、4.33（3H、s）、5.78（1H、s）、7.69（1H、d、J=4.4 Hz）、8.04（1H、s）、8.63（1H、d、J=5.2 Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₁N₃O₃, 234; Found, 234.

10

【0 6 0 1】

実施例 38：2-（5-（ベンジルオキシ）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

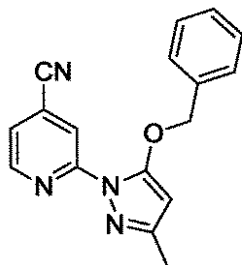
【0 6 0 2】

A. 2-〔5-（ベンジルオキシ）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

20

【0 6 0 3】

【化 1 6 2】



30

【0 6 0 4】

DMF 中の 2-（5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリル（300 mg、1.5 mmol）と K₂CO₃（518 mg、3.75 mmol）の溶液に、臭化ベンジル（308 mg、1.8 mmol）を -20 °C で滴下に加え、その後、混合物を 0 °C に温めて 3 時間攪拌した。水を加え、反応混合物を EtOAc で抽出し、その後、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物（20 mg）を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₄O, 291; Found, 291.

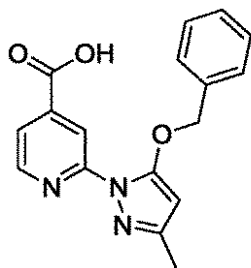
【0 6 0 5】

B. 2-（5-（ベンジルオキシ）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

40

【0 6 0 6】

【化 1 6 3】



【0 6 0 7】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-〔5-（ベンジルオキシ）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから 29% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.23 (3H, s)、5.26 (2H, s)、5.73 (1H, s)、7.30–7.38 (3H, s)、7.44–7.46 (2H, m)、7.74 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)、8.18 (1H, s)、8.49 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 310; Found, 310.

【0 6 0 8】

実施例 39: 2-（5-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-1-イル）イソニコチン酸

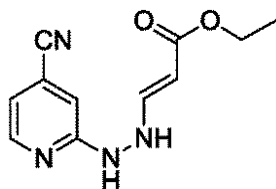
20

【0 6 0 9】

A. エチル (2E)-3-〔2-（4-シアノピリジン-2-イル）ヒドラジニル〕prop-2-エノエート

【0 6 1 0】

【化 1 6 4】



30

【0 6 1 1】

20 mL の EtOH 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (500 mg, 3.73 mmol、調製物 2) とエチル (2E)-3-（ジメチルアミノ）prop-2-エノエート (534 mg, 3.73 mmol) の溶液に、4 mL の AcOH を加え、その後、混合物を還流下で一晩中加熱した。反応混合物を冷却して乾燥するまで濃縮した。飽和した水性の NaHCO_3 を用いて残留物を $\text{pH} > 8$ に調節し、EtOAc で抽出した。結合した有機質層を塩水で洗浄し、乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (300 mg, 35%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$, 233; Found, 233.

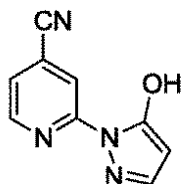
40

【0 6 1 2】

B. 2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリル

【0 6 1 3】

【化 1 6 5】



【0 6 1 4】

30 mL の EtOH 中のエチル (2E) - 3 - [2 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) ヒドラジニル] prop - 2 - エノエート (2.0 g、8.62 mmol) の溶液に、0 - 5 °C で t-BuOK (1.93 g、17.24 mmol) を加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を冷却しつつ、1 N の HCl で pH = 6 に調節した。混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機質層を 200 mL の塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、乾燥するまで濃縮した。結果として生じた残留物を 30 分間 PE / EtOAc (10 / 10 mL) で攪拌し、ろ過して、赤色固体として表題化合物 (500 mg、31%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 4.63 (1H、s)、7.12 (1H、dd、J = 4.8、1.2 Hz)、7.16 (1H、s)、8.35 (1H、d、J = 4.4 Hz)、8.43 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₆N₄O、187; Found、187.

10

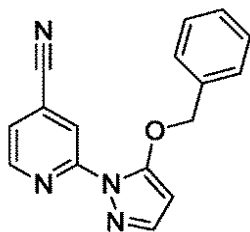
【0 6 1 5】

C. 2 - [5 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 4 - カルボニトリル

20

【0 6 1 6】

【化 1 6 6】



30

【0 6 1 7】

THF (10 mL) 中の 2 - (5 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボニトリル (186 mg、1 mmol)、フェニルメタン - 1 - ol (216 mg、2 mmol)、および PPh₃ (523 mg、2 mmol) の溶液に、N₂ 下で 0 °C で DIAD (402 mg、2 mmol) を滴下で加えた。その後、混合物を室温で一晩中攪拌した。水を加え、反応混合物を EtOAc で抽出し、その後、水と塩水で洗浄した。有機相を乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC で精製して、表題化合物 (60 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 5.25 (2H、s)、5.75 (1H、d、J = 2.0 Hz)、7.36 - 7.44 (5H、m)、7.57 (1H、d、J = 2.0 Hz)、8.04 (1H、s)、8.71 (1H、d、J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂N₄O、277; Found、277.

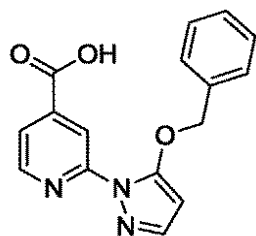
40

【0 6 1 8】

D. 2 - (5 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) イソニコチン酸

【0 6 1 9】

【化 1 6 7】



【0 6 2 0】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-〔5-（ベンジルオキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから 31% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (2H, s)、5.92 (1H, br)、7.24-7.29 (3H, m)、7.30-7.32 (2H, m)、7.39-7.42 (1H, m)、7.56 (1H, br)、8.24 (1H, s)、8.60 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₃, 296; Found, 296.

10

【0 6 2 1】

実施例 40: 2-〔5-〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

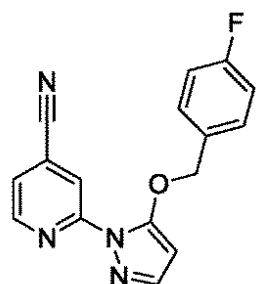
【0 6 2 2】

A. 2-〔5-〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

20

【0 6 2 3】

【化 1 6 8】



30

【0 6 2 4】

氷水の浴槽で冷却した 2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリル (185 mg, 0.99 mmol)、4-フルオロベンジルアルコール (188 mg, 1.49 mmol)、PPh₃ (391 mg, 1.49 mmol)、および THF (4 mL) の混合物に、TMAD (257 mg, 1.49 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、ろ過して、分取 HPLC で精製する前に濃縮して、表題化合物 (40 mg, 13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (2H, s)、5.68 (1H, s)、7.00-7.05 (2H, m)、7.33-7.36 (3H, m)、7.52 (1H, s)、7.96 (1H, s)、8.64 (1H, s).

40

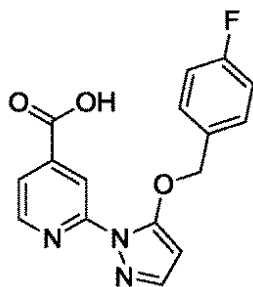
[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁FN₄O, 295; Found, 295.

【0 6 2 5】

B. 2-〔5-〔(4-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0 6 2 6】

【化 1 6 9】



【0 6 2 7】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- {5- [(4-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから 47% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : δ 5.27 (2H、s)、6.01 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、7.19–7.24 (2H、m)、7.52–7.60 (3H、m)、7.76 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.08 (1H、s)、8.68 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ 、313; Found、313.

【0 6 2 8】

実施例 41 : 2- {5- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

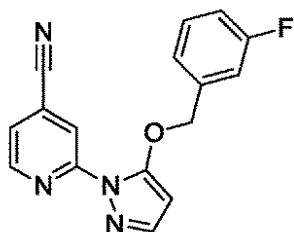
20

【0 6 2 9】

A. 2- {5- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 6 3 0】

【化 1 7 0】



30

【0 6 3 1】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと 3-フルオロベンジルアルコールから 27% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 5.24 (2H、s)、5.73 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、7.03–7.05 (1H、m)、7.07–7.21 (2H、m)、7.36–7.38 (1H、m)、7.40–7.42 (1H、m)、7.57 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、8.04 (1H、s)、8.71 (1H、d、 $J=4.2$ Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}$ 、295; Found、295.

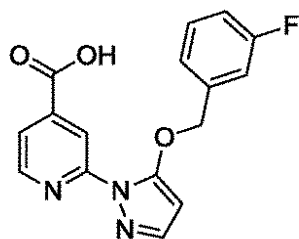
40

【0 6 3 2】

B. 2- {5- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 6 3 3】

【化 171】



【0634】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- {5- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから 50% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 5.20 (2H、s)、5.86 (1H、s)、6.93-6.98 (1H、m)、7.13-7.19 (2H、m)、7.26-7.31 (1H、m)、7.49 (1H、d、J=1.2 Hz)、7.75 (1H、d、J=4.8 Hz)、8.18 (1H、s)、8.56 (1H、d、J=4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂FN₃O₃、313; Found、313.

10

【0635】

実施例 42 : 2- {5- [(3-メトキシベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

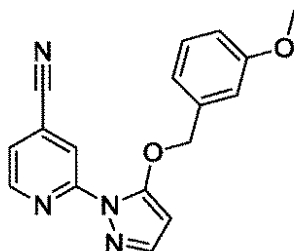
20

【0636】

A. 2- {5- [(3-メトキシベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0637】

【化 172】



30

【0638】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと 3-メトキシベンジルアルコールから 13% の収率で表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂、307; Found、307.

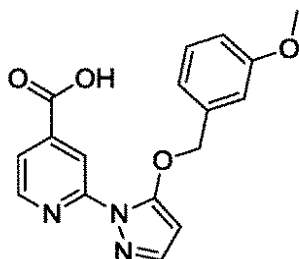
【0639】

B. 2- {5- [(3-メトキシベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

40

【0640】

【化 173】



50

【0641】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2-〔5-〔(3-メトキシベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから22%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.75 (3H, s)、5.26 (2H, s)、6.01 (1H, d, J=2.0 Hz)、6.85-6.87 (1H, m)、7.04-7.07 (2H, m)、7.27-7.29 (1H, m)、7.60 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.77 (1H, d, J=4.8 Hz)、8.09 (1H, s)、8.70 (1H, d, J=5.2 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₄, 326; Found, 326.

【0642】

10

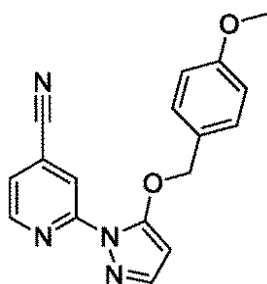
実施例43：2-〔5-〔(4-メトキシベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0643】

A. 2-〔5-〔(4-メトキシベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【0644】

【化174】



20

【0645】

実施例39のパートCの調製手順に従って、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと4-メトキシベンジルアルコールから14%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.81 (3H, s)、5.17 (2H, s)、5.75 (1H, d, J=2.0 Hz)、6.91-6.93 (2H, m)、7.34-7.39 (3H, m)、7.57 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.01 (1H, s)、8.69 (1H, d, J=4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂, 307; Found, 307.

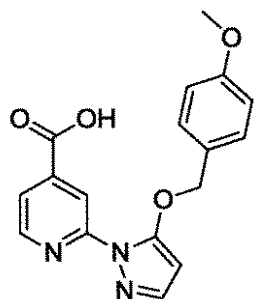
30

【0646】

B. 2-〔5-〔(4-メトキシベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0647】

【化175】



40

【0648】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2-〔5-〔(4-メトキシベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから62%の収率

50

で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.82 (3 H, s)、5.24 (2 H, s)、5.99 (1 H, d, $J=2.0$ Hz)、6.93–6.95 (2 H, m)、7.41–7.43 (2 H, m)、7.61 (1 H, d, $J=2.0$ Hz)、7.86 (1 H, d, $J=5.2$ Hz)、8.28 (1 H, s)、8.67 (1 H, d, $J=4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$, 326; Found, 326.

【0649】

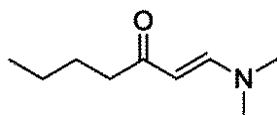
実施例44: 2-(5-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【0650】

A. (1E)-1-(ジメチルアミノ)ヘプター-1-en-3-オン

【0651】

【化176】



【0652】

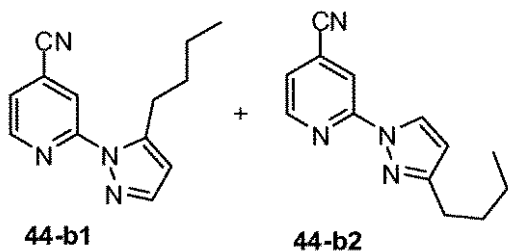
DMF (10 mL) 中の 2-ヘキサノン (2.0 g, 20 mmol) と DMF-DMA (2.4 g, 20 mmol) の溶液を 100°C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 4:1~2:1) で精製して、黄色の油として表題化合物 (0.6 g, 19%) を得た。

【0653】

B. 2-(5-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (44-b1) と 2-(3-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (44-b2)

【0654】

【化177】



【0655】

EtOH (5 mL) と AcOH (1 mL) 中の 2-ヒドラジニルイソニコチノニトリル (268 mg, 2 mmol, 調製物2) と (1E)-1-(ジメチルアミノ)ヘプター-1-en-3-オン (310 mg, 2 mmol) の混合物を 90°C で一晩中撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮し、分取HPLCで精製して、化合物44-b1 (60 mg) と化合物44-b2 (100 mg) を得た。

44-b1: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$, 227; Found, 227.

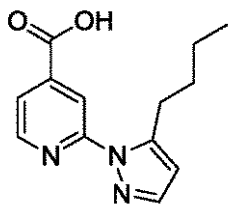
44-b2: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$, 227; Found, 227.

【0656】

C. 2-(5-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【0657】

【化 1 7 8】



【0 6 5 8】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-(5-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (44-b1) から 34% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34-1.40 (2H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calc'd for C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; Found, 246.

10

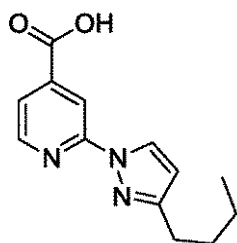
【0 6 5 9】

実施例 45: 2-(3-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【0 6 6 0】

20

【化 1 7 9】



【0 6 6 1】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-(3-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル (44-b2) から 55% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.32-1.38 (2H, m), 1.57-1.61 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.36 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74-7.76 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calc'd for C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; Found, 246.

30

【0 6 6 2】

実施例 46: 2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

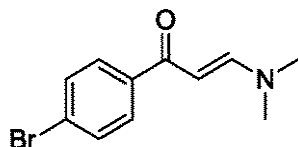
40

【0 6 6 3】

A. (2E)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-en-1-オン

【0 6 6 4】

【化 1 8 0】



50

【0665】

DMF-DMA (25 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)エタノン (2.0 g、10 mmol) の溶液を 16 時間 100 °C で攪拌した。溶液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1 ~ 2:1) で精製して、オレンジと茶色の固体として表題化合物 (1.57 g、61%) を得た。

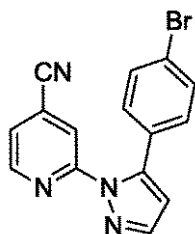
【0666】

B. 2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0667】

【化181】

10



【0668】

MeOH (10 mL) 中の (2E)-1-(4-ブロモフェニル)-3-(ジメチルアミノ)prop-2-en-1-オン (100 mg、0.39 mmol) と 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (90 mg、0.43 mmol、調製物 3) の溶液を 30 分間、還流条件下で加熱し、その後、室温まで冷却する。溶液を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 1:1) で精製して、オレンジと黄色の固体として表題化合物 (108 mg、85%) を得た。

20

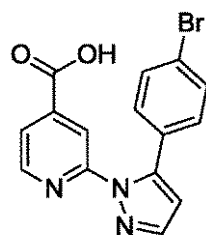
【0669】

C. 2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0670】

【化182】

30



【0671】

MeOH (4 mL) 中の 2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (100 mg、0.31 mmol) の溶液に、10 N の NaOH (4 mL) を加え、溶液を 1 時間還流条件下で加熱した。その後、溶液を 0 °C に冷却し、12 N の HCl を滴下で加えることによって pH = 2 に pH を調節した。結果として生じた沈殿物をろ過して、オフホワイトの固体として表題化合物 (92 mg、87%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD): δ 6.64 (1H, s)、7.16 (2H, d、J = 8.8 Hz)、7.48 (2H, d、J = 8.8 Hz)、7.79 (1H, s)、7.84 (1H, d、J = 8.4 Hz)、8.13 (1H, s)、8.42 (1H, d、J = 8.4 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀BrN₃O₂, 344; Found, 344.

40

【0672】

実施例 47: 2-{5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

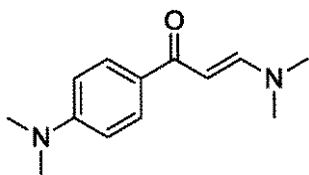
50

【0673】

A. (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]prop-2-en-1-オン

【0674】

【化183】



10

【0675】

DMF-DMA (10 mL)、トルエン (10 mL)、および AcOH (2 滴) 中の 1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]エタノン (500 mg、3.1 mmol) の溶液を、48 時間還流条件下で加熱した。溶液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 8:2 ~ 1:1) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (121 mg、18%) を得た。

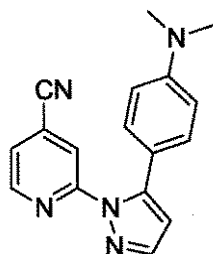
【0676】

B. 2-{5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボニトリル

20

【0677】

【化184】



【0678】

30

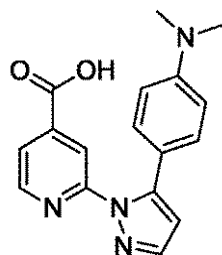
実施例 46 のパート B の調製手順に従って、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (調製物 3) と (2E)-3-(ジメチルアミノ)-1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]prop-2-en-1-オンから 69% の収率で表題化合物を調製した。

【0679】

C. 2-{5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【0680】

【化185】



40

【0681】

実施例 46 のパート B の調製手順に従って、2-{5-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボニトリルから 47% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆): δ 2.88

50

(6H, s)、6.53 (1H, s)、6.63 (2H, d, $J=16\text{ Hz}$)、7.06 (2H, d, $J=16\text{ Hz}$)、7.73 (1H, s)、7.77 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)、8.00 (1H, s)、8.48 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₆N₄O₂, 309; Found, 309.

【0682】

実施例48：2-[3-アミノ-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

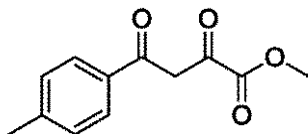
【0683】

A. メチル4-(4-メチルフェニル)-2,4-ジオキソブタノアート

【0684】

10

【化186】



【0685】

ナトリウム (1.0 g、43 mmol) を MeOH (50 mL) 中に溶解させ、その後、蒸発させて乾燥した白い粉末にする。粉末に、MTBE (100 mL) とジエチルオキサレート (5.14 g、35.2 mmol) を加えた。結果として生じた溶液に、MTBE (50 mL) 中の1-(4-メチルフェニル)エタノン (5.0 g、37.3 mmol) の溶液を45分間、滴下で加えた。結果として生じた懸濁液を1時間攪拌し、沈殿物をろ過してMTBE/ヘキサン (1:1、50 mL) で洗浄した。固体を1NのHCl (100 mL) 中で懸濁し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。結合した抽出物を乾燥させ (MgSO₄) ろ過し、濃縮して、室温で静置させて結晶化した油の残留物にする。黄色の固体をMTBE/ヘキサン (1:1) で粉末にし、ろ過して、白色固体として表題化合物 (3.76 g、46%) を得た。

20

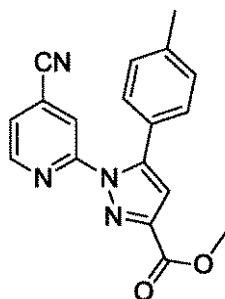
【0686】

B. メチル1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩

30

【0687】

【化187】



40

【0688】

AcOH (10 mL) 中のメチル4-(4-メチルフェニル)-2,4-ジオキソブタノアート (500 mg、22.7 mmol) および2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (500 mg、24.2 mmol、調製物3) の溶液を、30分間100°Cで加熱し、室温に冷却する。溶液を濃縮して、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) でかいた油の残留物にする。飽和した水性のNa₂CO₃溶液を用いて、pH=8にpHを調節した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮して個体を得て、これをMTBE/ヘキサン (1:1) で粉末にしてろ過し、黄色の固体として表題化合物 (613 mg、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.48 (3H, s)、3.92 (3H, s)、7.01 (1H, s)、7.08-7.21 (4

50

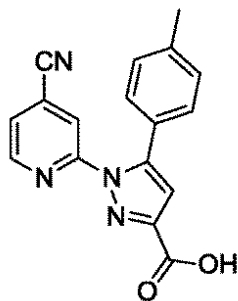
H、m)、7.71 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.12 (1H、s)、8.48 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、8.00 (1H、s)、8.48 (1H、d、 $J=8$ Hz)。

【0689】

C. 1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-1Hピラゾール-3-カルボン酸

【0690】

【化188】



10

【0691】

DMF/THF (1:1、15 mL) 中のメチル 1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩 (500 mg、1.57 mmol) の溶液を、65 °C に加熱し、水 (1 mL) 中の NaOH (628 mg、15.7 mmol) を加えた。結果として生じた溶液を 65 °C で攪拌し、TLC によってモニターした。第2のより極性の溶出性製品 (製品スポットに対して) が生じ始めた時点で室温まで反応を冷ました。6NのHClを用いてpH=4に溶液のpHを調節し、反応混合物をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。有機質層を結合させ、水 (2×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=40:60) で精製して、表題化合物 (196 mg、41%) を得た。

20

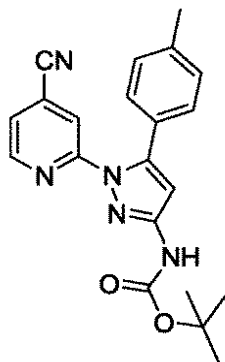
【0692】

D. tert-ブチル [1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] カルバマート

30

【0693】

【化189】



40

【0694】

0 °C の THF (5 mL) 中の 1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (190 mg、0.63 mmol) の溶液にクロロギ酸イソブチル (93.8 mg、0.69 mmol) を加え、その後、THF (0.5 mL) 中の TEA (76.4 mg、0.76 mmol) の溶液を滴下で加えた。水 (1 mL) 中の NaN₃ (203 mg、3.12 mmol) を加える前に、結果として生じた懸濁液を1時間室温で攪拌した。溶液をさらなる時間をかけて攪拌した。溶液

50

を水（20 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機質層を乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、濃縮して、残留物をtert-ブチルアルコール（20 mL）中に溶解した。転位反応が完了したことをTLCが示すまで、溶液を4時間75 °Cで加熱した。溶液を水（10 mL）で希釈し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機質層を乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc／ヘキサン＝30：70）で精製して、白色固体として表題化合物（152 mg、65%）を得た。

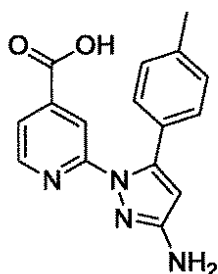
【0695】

E. 2-〔3-アミノ-5-（4-メチルフェニル）-1H-ピラゾール-1-イル〕
ピリジン-4-カルボン酸

10

【0696】

【化190】



20

【0697】

TFA（2 mL）中のtert-ブチル〔1-（4-シアノピリジン-2-イル）-5-（4-メチルフェニル）-1H-ピラゾール-3-イル〕カルバマート（150 mg、0.4 mmol）の溶液を30分間の50 °Cに加熱し、蒸発させて油の残留物にする。残留物に、10NのNaOH（2 mL）を加え、その後、MeOH（2 mL）を加えた。溶液を4時間70 °Cで攪拌し、その後、室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、結果として生じた水相のpHを、濃縮したHCl、その後に1NのHClを使って、pH＝5.5に注意深く調節した。結果として生じた混合物をEtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機質層を乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、濃縮して油にし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH／EtOAc＝5：95）で精製して、ベージュの固体として表題化合物（56 mg、48%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：δ 2.28（3H、s）、5.73（1H、s）、5.82（1H、s）、7.05－7.18（4H、m）、7.51（1H、d、J＝5.2 Hz）、8.02（1H、s）、8.22（1H、d、J＝5.2 Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₄N₄O₂, 295; Found, 295.

30

【0698】

実施例49：2-〔5-（1H-インダゾール-6-イルメトキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

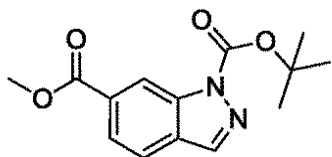
【0699】

A. 1-tert-ブチル，6-メチル1H-インダゾール-1，6-ジカルボン酸

40

【0700】

【化191】



【0701】

THF（10 mL）中のメチル1H-インダゾール-6-カルボン酸塩（502 mg、2.84 mmol）、DMA P（69 mg、0.57 mmol）、およびEt₃N（43

50

1 mg、4.26 mmol) の水で冷やした溶液に、 Boc_2O (743 mg、3.41 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で一晩中攪拌した。その後、これを濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出し、有機相を集めて、ゲル・クロマトグラフのために濃縮して、797 mg の表題化合物 (100%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 1.74 (9H、s)、3.97 (3H、s)、7.77 (1H、dd、 $J=0.4$ Hz、 $J=8.4$ Hz)、7.95 (1H、dd、 $J=1.2$ Hz、 $J=8.4$ Hz)、8.21 (1H、d、 $J=0.8$ Hz)、8.90 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ 、277、221、177; Found、221.

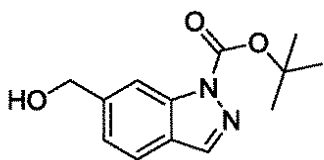
【0702】

10

B. tert-ブチル 6- (ヒドロキシメチル) -1H-インダゾール-1-カルボン酸塩

【0703】

【化192】



【0704】

20

無水の THF (11 mL) 中の 1-tert-ブチル 6-メチル 1H-インダゾール-1,6-ジカルボン酸 (766 mg、2.76 mmol) の溶液を、 -30°C まで冷却し、 LiAlH_4 (210 mg、5.53 mmol) を、 -30°C 以下で数回に分けて加え、混合物を 1.5 時間個の温度で攪拌し、水:10%の NaOH:水=0.8 mL:2.4 mL:0.8 mL を注意深く加え、ろ過して、濾液を濃縮して、シリカゲル・クロマトグラフで精製して、100 mg の表題化合物 (14%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 1.72 (9H、s)、4.86 (2H、s)、7.33 (1H、d、 $J=8.0$ Hz)、7.69 (1H、d、 $J=8.4$ Hz)、8.13 (1H、s)、8.21 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 、249; Found、249.

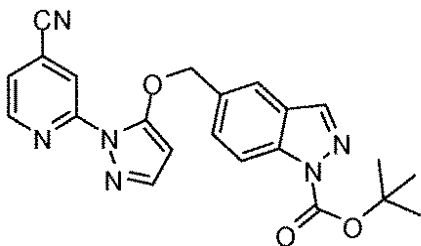
30

【0705】

C. tert-ブチル 5- ((1- (4-シアノピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-イルオキシ) メチル) -1H-インダゾール-1-カルボン酸塩

【0706】

【化193】



40

【0707】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと tert-ブチル 6- (ヒドロキシメチル) -1H-インダゾール-1-カルボン酸塩から 17% の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 1.71 (9H、s)、5.41 (2H、s)、5.78 (1H、d、 $J=1.6$ Hz)、7.37-7.42 (2H、m)、7.57 (1H、d、 $J=1.6$ Hz)、7.76 (1H、d、 $J=8.0$ Hz)、8.07 (1H、s)、8.17 (1H、s)、8.41 (1H、s)、8.78 (1H、d、

50

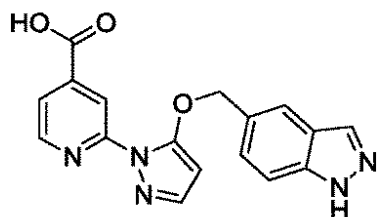
$J = 8.4 \text{ Hz}$) . $[M+H]$ Calcd for $C_{22}H_{20}N_6O_3$, 417 ;
Found , 417 .

【0708】

D. 2- [5- (1H-インダゾール-6-イルメトキシ) -1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【0709】

【化194】



10

【0710】

酢酸エチル (2 mL) 中の tert-ブチル 5- ((1- (4-シアノピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-イルオキシ) メチル) -1H-インダゾール-1-カルボン酸塩 (65 mg, 0.15 mmol) の溶液に、EtOAc (5 mL) 中の HCl を加え、混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を取り除き、残留物をエタノール (2 mL) で溶解させ、NaOH (2.5 mL, 5 M) を加え、その後、混合物を 90 °C で 6 時間攪拌した。0 °C まで冷却して、溶液を HCl (2 N) (pH = 4) で酸性化し、ろ過して、固体を HPLC で精製することで 8 mg の表題化合物 (15 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 3.86 (2H, s) , 4.91 (1H, s) , 7.15 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$) , 7.45 (1H, s) , 7.55 (1H, s) , 7.71 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$) , 7.78 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$) , 7.99 (1H, s) , 8.59 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$) , 8.83 (1H, s) . $[M+H]$ Calcd for $C_{17}H_{13}N_5O_3$, 336 ; Found , 336 .

20

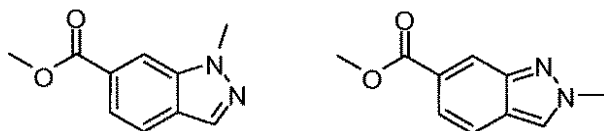
【0711】

調製物 4 : メチル 1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸塩とメチル 2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸塩

30

【0712】

【化195】



【0713】

メチル 1H-インダゾール-6-カルボン酸塩 (566 mg, 3.21 mmol) の氷で冷却した溶液に、NaH (154 mg, 3.85 mmol) を加え、混合物を 30 分間室温で攪拌した。ヨウ化メチル (547 mg, 3.85 mmol) を滴下で加え、反応混合物を一晩中攪拌した。0 °C まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を濃縮し、ゲル・クロマトグラフで精製して、130 mg のメチル 1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸塩と 230 mg のメチル 2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸塩 (メチル 1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸塩, 59 % を得た。メチル 1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸塩について ^1H NMR : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.97 (3H, s) , 4.14 (3H, s) , 7.74-7.82 (2H, m) , 8.02 (1H, s) , 8.17 (1H, d, $J = 0.8 \text{ Hz}$) . メチル 2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸塩について ^1H NMR : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 3.94 (3H, s

40

50

)、4.25 (3H, s)、7.65–7.72 (2H, m)、7.92 (1H, s)、8.47 (1H, d, $J=1.2$ Hz). [M+H] Calcd for $C_{10}H_{10}N_2O_2$, 191; Found, 191.

【0714】

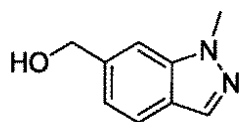
実施例50: 2- {5- [(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0715】

A. (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メタノール

【0716】

【化196】



【0717】

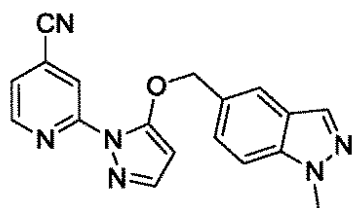
無水のTHF (4 mL) 中のメチル1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン塩 (230 mg, 1.21 mmol, 調製物4) の溶液を、0 °Cまで冷却し、LiAlH₄ (92 mg, 2.42 mmol) を0 °以下で数回に分けて加え、混合物を1.5時間0 °Cで攪拌し、水:10%のNaOH:水=0.2 mL:0.2 mL:0.6 mLを注意深く加え、ろ過して、濾液を濃縮し、シリカゲル・フラッシュ・カラムで精製して、192 mgの未精製の製品を得て、これを次のステップに直接使用した (98%)。[M+H] Calcd for $C_9H_{10}N_2O$, 163; Found, 163.

【0718】

B. 2- {5- [(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0719】

【化197】



【0720】

実施例39のパートCの調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メタノールから11%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.09 (3H, s)、5.40 (2H, s)、5.78 (1H, d, $J=1.6$ Hz)、7.19–7.17 (1H, m)、7.40 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, $J=5.2$ Hz)、7.51 (1H, s)、7.58 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.75 (1H, s, $J=8.4$ Hz)、7.99 (1H, d, $J=0.4$ Hz)、8.07 (1H, s)、8.71 (1H, d, $J=8.4$ Hz). [M+H] Calcd for $C_{18}H_{14}N_6O$, 331; Found, 331.

【0721】

C. 2- {5- [(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0722】

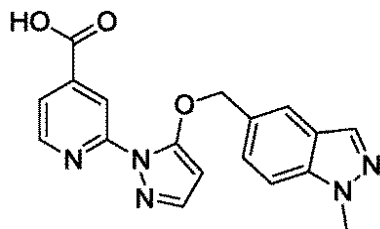
10

20

30

40

【化 1 9 8】



【0 7 2 3】

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- {5- [(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから 45% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.03 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75-7.78 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.86 (1H, d, J = 4.0 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅N₅O₃, 350; Found, 350.

【0 7 2 4】

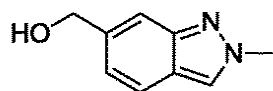
実施例 51: 2- {5- [(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 2 5】

A. (2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) メタノール

【0 7 2 6】

【化 1 9 9】



【0 7 2 7】

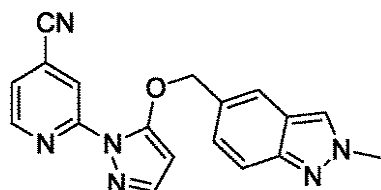
実施例 50 のパート A の調製手順に従って、メチル 2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸塩から 71% の収率で表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₉H₁₀N₂O, 163; Found, 163.

【0 7 2 8】

B. 2- {5- [(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 2 9】

【化 2 0 0】



【0 7 3 0】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (2-メチル-2H-インダゾール-6-イル) メタノールから 23% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.16 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz)

10

20

30

40

50

、7.61 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、7.68–7.71 (2H, m)、7.81 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, $J=5.2$ Hz)、8.07 (1H, s)、8.32 (1H, s)、8.75 (1H, dd, $J=0.4$ Hz, $J=3.2$ Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄N₆O, 331; Found, 331.

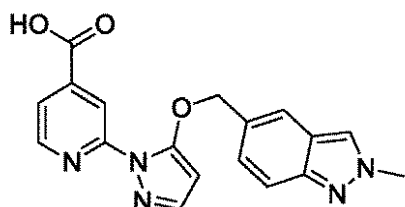
【0731】

C. 2- {5- [(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0732】

【化201】

10



【0733】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2- {5- [(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから45%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.15 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, $J=4.8$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 13.84 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅N₅O₃, 350; Found, 350.

20

【0734】

実施例52: 2- {5- [(3,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

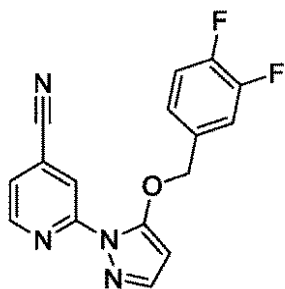
30

【0735】

A. 2- {5- [(3,4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0736】

【化202】



40

【0737】

実施例39のパートCの調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (3,4-ジフルオロフェニル) メタノールから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.73 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.16–7.34 (3H, m), 7.41–7.42 (1H, m), 7.57 (1H, s, $J=2.0$ Hz), 8.0

50

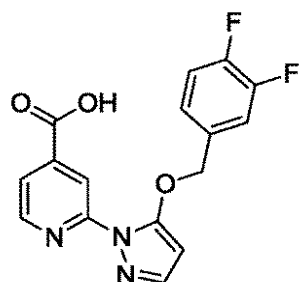
4 (1H、s)、8.70 (1H、s、 $J=4.4$ Hz). [M+H] Calcd for $C_{16}H_{10}F_2N_4O$, 313; Found, 313.

【0738】

B. 2- {5- [(3, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0739】

【化203】



10

【0740】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2- {5- [(3, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.28 (2H、s)、6.02 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、7.35-7.37 (1H、m)、7.43-7.50 (1H、m)、7.55-7.61 (2H、m)、7.76 (1H、dd、 $J=1.2$ Hz、 $J=5.2$ Hz)、8.08 (1H、s)、8.69 (1H、d、 $J=5.2$ Hz)、13.90 (1H、d、 $J=1.6$ Hz). [M+H] Calcd for $C_{16}H_{11}F_2N_3O_3$, 332; Found, 332.

20

【0741】

実施例53: 2- {5- [(4-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

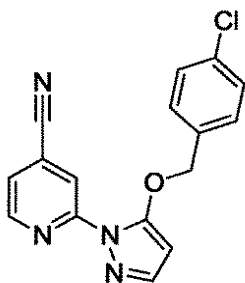
【0742】

A. 2- {5- [(4-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

30

【0743】

【化204】



40

【0744】

実施例39のパートCの調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと(4つのクロロフェニル) メタノールから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.21 (2H、s)、6.72 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、7.26 (1H、s)、7.37-7.47 (4H、m)、7.56 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、8.03 (1H、s)、8.69 (1H、d、 $J=4.8$ Hz) [M+H] Calcd for $C_{16}H_{11}ClN_4O$, 311; Found, 311.

【0745】

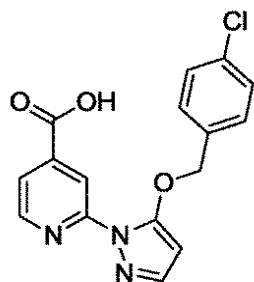
B. 2- {5- [(4-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピ

50

リジン-4-カルボン酸

【0746】

【化205】



10

【0747】

実施例28のパートEの調製手順に従って、2-〔5-〔(4-クロロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (2H, s)、6.00 (1H, d, J=1.8 Hz)、7.42-7.57 (4H, m)、7.60 (1H, d, J=1.8 Hz)、7.75-7.76 (1H, m)、8.08 (1H, s)、8.68 (1H, t, J=4.8 Hz)、13.89 (1H, d, J=3.6 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃, 330; Found, 330.

20

【0748】

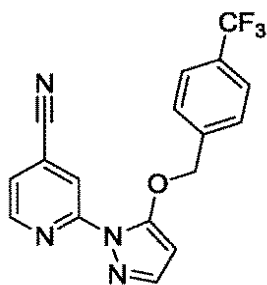
実施例54: 2-(5-〔[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【0749】

A. 2-(5-〔[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0750】

【化206】



30

【0751】

実施例39のパートCの調製手順に従って、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (2H, s)、5.73 (1H, d, J=1.6 Hz)、7.42 (1H, dd, J=1.2 Hz, J=4.8 Hz)、7.55-7.57 (3H, m)、7.66-7.68 (2H, m)、8.05 (1H, s)、8.70 (1H, d, J=4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₁F₃N₄O, 345; Found, 345.

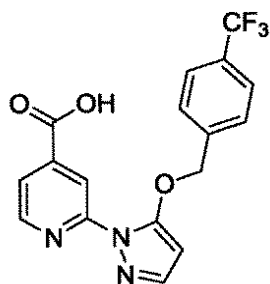
40

【0752】

B. 2-(5-〔[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【0753】

【化 2 0 7】



【0 7 5 4】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2-（5- { [4-（トリフルオロメチル）ベンジル] オキシ} -1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。δ 5. 41（2H、s）、6. 01（1H、d、J=1. 6 Hz）、7. 61（1H、d、J=1. 6 Hz）、7. 70-7. 78（5H、m）、8. 11（1H、s）、8. 71（1H、d、J=5. 2 Hz）、13. 90-13. 92（1H、m）。[M+H] Calcd for C₁₇H₁₂F₃N₃O₃、364；Found、364.

【0 7 5 5】

実施例 55：2- { 5- [（4-メチルベンジル）オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

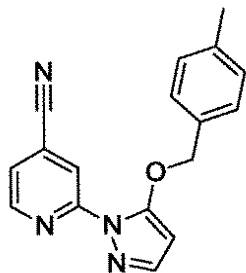
20

【0 7 5 6】

A. 2- { 5- [（4-メチルベンジル）オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 5 7】

【化 2 0 8】



30

【0 7 5 8】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと（4-メチルフェニル）メタノールから表題化合物を調製した。δ 2. 36（3H、s）、5. 20（2H、s）、5. 74（1H、s、J=1. 6 Hz）、7. 19-7. 32（4H、m）、7. 38（1H、dd、J=1. 2 Hz、J=4. 8 Hz）、7. 56（1H、s、J=1. 2 Hz）、8. 02（1H、s）、8. 70（1H、s、J=4. 8 Hz）。[M+H] Calcd for C₁₇H₁₄N₄O、291；Found、291.

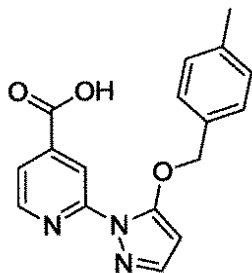
40

【0 7 5 9】

B. 2- { 5- [（4-メチルベンジル）オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 6 0】

【化 209】



【0761】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- {5- [(4-メチルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 δ 2.97 (s, 3H)、5.22 (2H, s)、6.00 (1H, d, $J=1.6$ Hz)、7.18-7.37 (4H, m)、7.58 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.75 (1H, dd, $J=1.6$ Hz, $J=5.2$ Hz)、8.07 (1H, s)、8.68 (1H, d, $J=4.8$ Hz)、13.87 (1H, s). [M+H] Calcd for $C_{17}H_{15}N_3O_3$, 310; Found, 310.

【0762】

実施例 56: 2- {5- [(4-エチルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

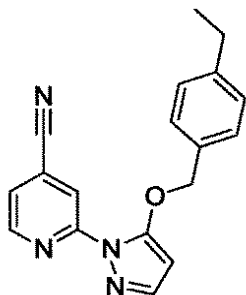
20

【0763】

A. 2- {5- [(4-エチルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0764】

【化 210】



30

【0765】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (4-エチルフェニル) メタノールから表題化合物を調製した。 δ 1.26 (3H, t, $J=6.0$ Hz)、2.66 (2H, q, $J=6.0$ Hz)、5.01 (2H, s)、5.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、7.22-7.35 (4H, m)、7.39 (1H, dd, $J=0.8$ Hz, $J=4.8$ Hz)、7.57 (1H, d, $J=2.0$ Hz)、8.02 (1H, s)、8.71 (1H, d, $J=4.8$ Hz). [M+H] Calcd for $C_{18}H_{16}N_4O$, 305; Found, 305.

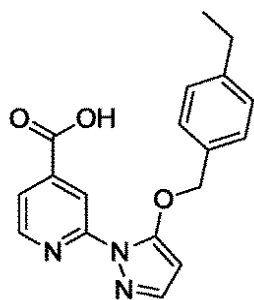
40

【0766】

B. 2- {5- [(4-エチルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0767】

【化 2 1 1】



【0 7 6 8】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- {5- [(4-エチルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 δ 1. 16 (3H、t、 $J=8.0$ Hz)、2. 59 (2H、q、 $J=8.0$ Hz)、5. 23 (2H、s)、6. 00 (1H、d、 $J=1.6$ Hz)、7. 21-7. 39 (4H、m)、7. 58 (1H、d、 $J=2.0$ Hz)、7. 74 (1H、dd、 $J=0.8$ Hz、 $J=4.8$ Hz)、8. 07 (1H、s)、8. 68 (1H、d、 $J=4.8$ Hz)、13. 88 (1H、s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇N₃O₃、324; Found、324.

【0 7 6 9】

実施例 57: 2- {5- [(4-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

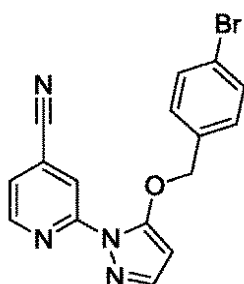
20

【0 7 7 0】

A. 2- {5- [(4-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 7 1】

【化 2 1 2】



30

【0 7 7 2】

実施例 39 のパート C の調製手順に従って、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (4-ブロモフェニル) メタノールから表題化合物を調製した。 δ 5. 19 (2H、s)、5. 72 (1H、s)、7. 30-7. 32 (2H、m)、7. 41 (1H、d、 $J=0.8$ Hz、 $J=5.2$ Hz)、7. 52-7. 54 (2H、m)、7. 56 (1H、d、 $J=0.8$ Hz)、8. 03 (1H、s)、8. 69 (1H、d、 $J=4.0$ Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁BrN₄O、355; Found、355.

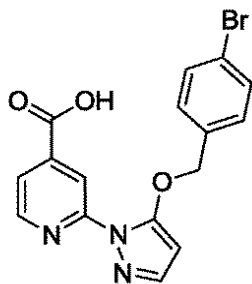
40

【0 7 7 3】

B. 2- {5- [(4-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 7 4】

【化 2 1 3】



【0 7 7 5】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従って、2- {5- [(4-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 δ 5. 27 (2H, s)、6. 00 (1H, d、J=2. 0 Hz)、7. 44-7. 46 (2H, m)、7. 58-7. 60 (3H, m)、7. 76 (1H, d、J=1. 2 Hz、J=4. 8 Hz)、8. 09 (1H, s)、8. 69 (1H, d、J=5. 2 Hz)、13. 90 (1H, s)。[M+H] Calcd for $C_{16}H_{12}BrN_3O_3$ 、374; Found、374.

【0 7 7 6】

実施例 58: 2- {5- [(3-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

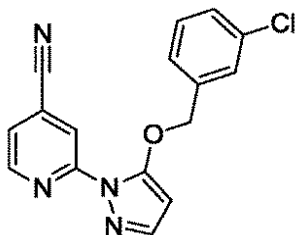
20

【0 7 7 7】

A. 2- {5- [(3-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 7 8】

【化 2 1 4】



30

【0 7 7 9】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (3-クロロフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5. 22 (2H, s), 5. 73 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 7. 30-7. 35 (3H, m) 7. 41-7. 43 (1H, m), 7. 47 (1H, s), 7. 57 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 8. 05 (1H, s), 8. 72 (1H, d, J = 5. 2 Hz)。[M+H] Calcd for $C_{16}H_{11}ClN_4O$, 311; Found, 311。

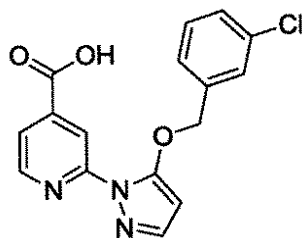
40

【0 7 8 0】

B. 2- {5- [(3-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 8 1】

【化 2 1 5】



【0 7 8 2】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- {5- [(3-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.31 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.90 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃, 330; Found, 330。

10

【0 7 8 3】

実施例 59: 2- {5- [(2-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

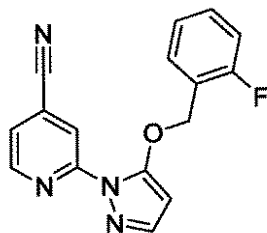
20

【0 7 8 4】

A. 2- {5- [(2-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 8 5】

【化 2 1 6】



30

【0 7 8 6】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (2-フルオロフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09-7.20 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁FN₄O, 295; Found, 295。

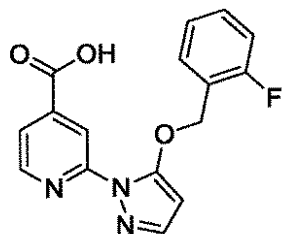
40

【0 7 8 7】

B. 2- {5- [(2-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 8 8】

【化 2 1 7】



【0 7 8 9】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(2-フルオロベンジル) オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.33 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.39-7.47 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.84 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₂FN₃O₃, 314; Found, 314。

【0 7 9 0】

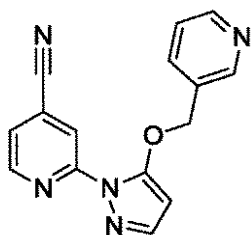
実施例 60: 2-〔5-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 9 1】

A. 2-〔5-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 9 2】

【化 2 1 8】



【0 7 9 3】

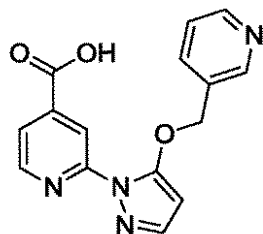
実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルとピリジン-3-イルメタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.27 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 4.8 Hz, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.69-8.72 (2H, m)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₅H₁₁N₅O, 278; Found, 278。

【0 7 9 4】

B. 2-〔5-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 9 5】

【化 2 1 9】



【0 7 9 6】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-（ピリジン-3-イルメトキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 5.47（2H, s）, 6.09（1H, d, J = 2.0 Hz）, 7.64（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.78（1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz）, 7.75-7.88（1H, m）, 8.11（1H, s）, 8.40（1H, d, J = 8.0 Hz）, 8.72（1H, d, J = 5.2 Hz）, 8.80（1H, d, J = 5.2 Hz）, 8.95（1H, s）, 13.98（1H, s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₂N₄O₃, 297; Found, 297。

10

20

【0 7 9 7】

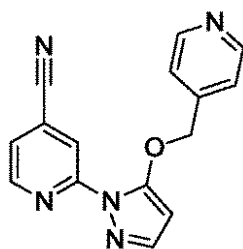
実施例 61：2-〔5-（ピリジン-4-イルメトキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0 7 9 8】

A. 2-〔5-（ピリジン-4-イルメトキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【0 7 9 9】

【化 2 2 0】



30

【0 8 0 0】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルとピリジン-4-イルメタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 5.29（2H, d, J = 9.2 Hz）, 5.72（1H, d, J = 2.0 Hz）, 7.38（2H, d, J = 6.4 Hz）, 7.44（1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz）, 7.57（1H, d, J = 2.0 Hz）, 8.09（1H, s）, 8.65（2H, d, J = 5.2 Hz）, 8.72（1H, d, J = 5.2 Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₁N₅O, 278; Found, 278。

40

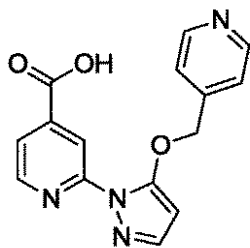
【0 8 0 1】

B. 2-〔5-（ピリジン-4-イルメトキシ）-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

50

【0802】

【化221】



10

【0803】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.50 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.15 (1H, s), 8.74-8.75 (3H, m), 13.98 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₂N₄O₃, 297; Found, 297.

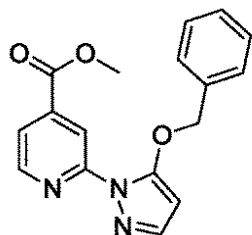
20

【0804】

実施例62: メチル2-[5-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート

【0805】

【化222】



30

【0806】

THF中の化合物2-(5-(ベンジルオキシ)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸(32mg、0.11mmol、1.0eq.)の溶液にCH₂N₂(~10eq.)を加え、混合物を30分間攪拌した。溶媒を除去し、所望の生成物(25mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.69 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₃, 310; Found, 310.

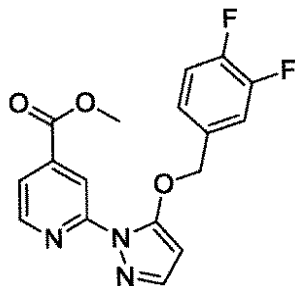
40

【0807】

実施例63: メチル2-{5-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボキシラート

【0808】

【化 2 2 3】



【0809】

10

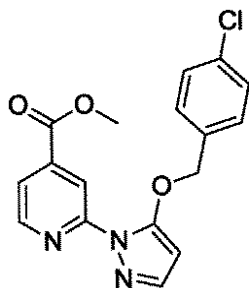
実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(3, 4-ジフルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.65 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₃F₂N₃O₃, 346; Found, 346。

【0810】

実施例 6 4 : メチル 2- {5- [(4-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシレート 20

【0811】

【化 2 2 4】



30

【0812】

実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(4-クロロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.28-7.33 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.63 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Found, 344。

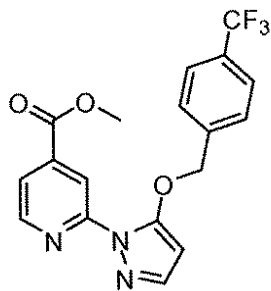
【0813】

40

実施例 6 5 : メチル 2- (5- (4- (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) -1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチナート

【0814】

【化 2 2 5】



【0815】

10

実施例 6 2 の調製手順に従い、2-((5-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.96 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.57-7.59 (3H, m), 7.65-7.67 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.71 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₄F₃N₃O₃, 378; Found, 378。

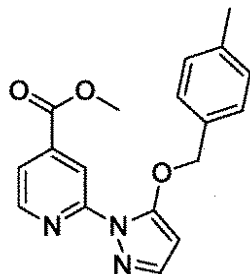
【0816】

実施例 6 6 : メチル 2-[[5-[(4-メチルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシレート

20

【0817】

【化 2 2 6】



30

【0818】

実施例 6 2 の調製手順に従い、2-[[5-[(4-メチルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.29 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.11-7.27 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.4 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₇N₃O₃, 324; Found, 324。

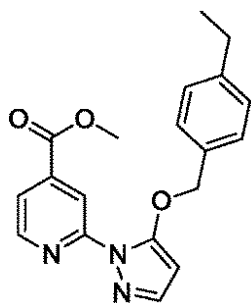
40

【0819】

実施例 6 7 : メチル 2-[[5-[(4-エチルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシレート

【0820】

【化 2 2 7】



【0 8 2 1】

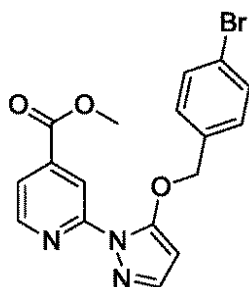
実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(4-エチルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.88 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.14-7.30 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₉N₃O₃, 338; Found, 338。

【0 8 2 2】

実施例 6 8 : メチル 2- {5- [(4-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシレート

【0 8 2 3】

【化 2 2 8】



【0 8 2 4】

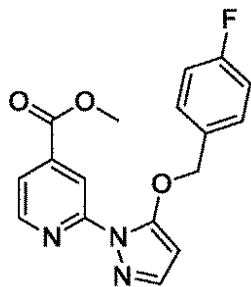
実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(4-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.25-7.46 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄BrN₃O₃, 388; Found, 388。

【0 8 2 5】

実施例 6 9 : メチル 2- {5- [(4-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシレート

【0 8 2 6】

【化 2 2 9】



【0 8 2 7】

10

実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(4-フルオロベンジル) オキシ] -1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.99-7.03 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.63 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328。

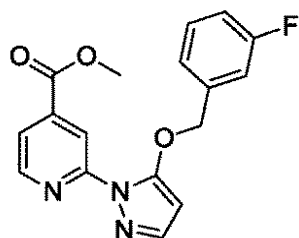
【0 8 2 8】

実施例 7 0 : メチル 2- {5- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシレート

20

【0 8 2 9】

【化 2 3 0】



30

【0 8 3 0】

実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(3-フルオロベンジル) オキシ] -1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 3.6 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328。

40

【0 8 3 1】

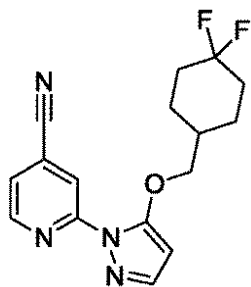
実施例 7 1 : 2- {5- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] -1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 8 3 2】

A. 2- {5- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] -1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 8 3 3】

【化 2 3 1】



【0 8 3 4】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと（4,4-ジフルオロシクロヘキシル）メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 1.40-1.43（2H, m）, 1.66-1.74（2H, m）, 1.84-1.88（3H, m）, 2.08-2.11（2H, m）, 3.97（2H, d, J = 6.0 Hz）, 5.62（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.33（1H, d, J = 4.8 Hz）, 7.50（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.94（1H, s）, 8.61（1H, d, J = 5.2 Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₆F₂N₄O, 319; Found, 319。

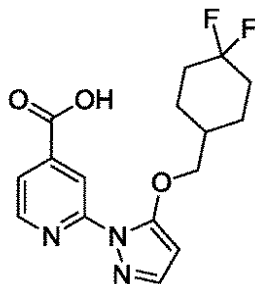
20

【0 8 3 5】

B. 2- {5- [(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 8 3 6】

【化 2 3 2】



30

【0 8 3 7】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- {5- [(4,4-ジフルオロシクロヘキシル) メトキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 1.34-1.37（2H, m）, 1.78-2.04（7H, m）, 4.06（2H, d, J = 8.4 Hz）, 5.94（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.58（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.75（1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz）, 8.07（1H, s）, 8.66（1H, d, J = 5.2 Hz）, 13.89（1H, s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₇F₂N₃O₃, 338; Found, 338。

40

【0 8 3 8】

実施例 72： 2- {5- [(3-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

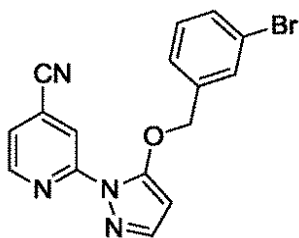
【0 8 3 9】

A. 2- {5- [(3-ブロモベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

50

【0840】

【化233】



【0841】

10

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(3-クロロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.22 (2H, s), 5.74 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.64 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁BrN₄O, 355; Found, 355。

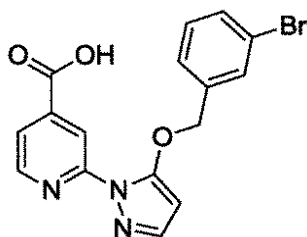
20

【0842】

B. 2-{5-[(3-ブロモベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【0843】

【化234】



30

【0844】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-{5-[(3-ブロモベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.30 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, s), 8.77 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂BrN₃O₃, 374; Found, 374。

40

【0845】

実施例73: 2-{5-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

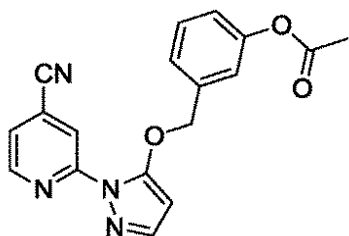
【0846】

A. 3-({[1-(4-シアノピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]オキシ}メチル)酢酸フェニル

【0847】

50

【化 2 3 5】



【0 8 4 8】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと 3-（ヒドロキシメチル）酢酸フェニルから、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 2.24（3H, s）, 5.17（2H, s）, 5.66（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.01-7.03（1H, m）, 7.14（1H, s）, 7.20-7.22（1H, m）, 7.32-7.36（2H, m）, 7.49（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.97（1H, s）, 8.63（1H, d, J = 4.8 Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Found, 335。

10

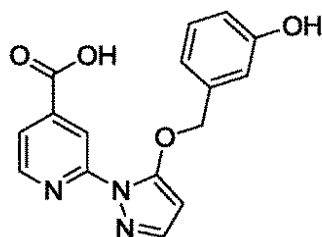
【0 8 4 9】

B. 2- {5- [(3-ヒドロキシベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

20

【0 8 5 0】

【化 2 3 6】



30

【0 8 5 1】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、3-（ { [1-（4-シアノピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-5-イル] オキシ } メチル）酢酸フェニルから表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 5.20（2H, s）, 5.97（1H, d, J = 1.6 Hz）, 6.70-6.72（1H, m）, 6.85-6.89（2H, m）, 7.15-7.18（1H, m）, 7.58（1H, d, J = 1.2 Hz）, 7.76-7.77（1H, m）, 8.08（1H, s）, 8.70（1H, d, J = 5.2 Hz）, 9.48（1H, s）, 13.89（1H, s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₃N₃O₄, 312; Found, 312。

40

【0 8 5 2】

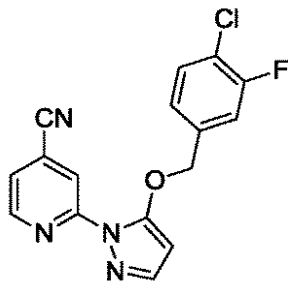
実施例 74： 2- {5- [(4-クロロ-3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 8 5 3】

A. 2- {5- [(4-クロロ-3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

【0 8 5 4】

【化 2 3 7】



【0 8 5 5】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (4-クロロ-3-フルオロフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.21 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 9.6 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.08 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]
Calcd for C₁₆H₁₀ClFN₄O, 329; Found, 329。

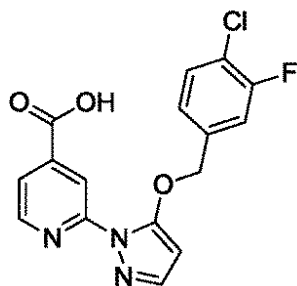
20

【0 8 5 6】

B. 2- {5- [(4-クロロ-3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 8 5 7】

【化 2 3 8】



30

【0 8 5 8】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- {5- [(4-クロロ-3-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.31 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 10.4 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.77 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.88 (1H, d, J = 3.2 Hz)。[M+H] Calcd for C₁₆H₁₁ClFN₃O₃, 348; Found, 348。

40

【0 8 5 9】

実施例 75: 2- {5- [(4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

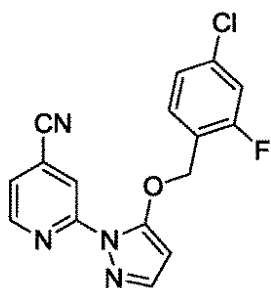
【0 8 6 0】

A. 2- {5- [(4-クロロ-2-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリル

50

【0861】

【化239】



10

【0862】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₀ClFN₄O, 329; Found, 329。

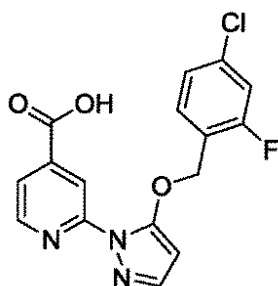
【0863】

20

B. 2-{5-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

【0864】

【化240】



30

【0865】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-{5-[(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.6 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁ClFN₃O₃, 348; Found, 348。

40

【0866】

実施例76: 2-{5-[(3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸

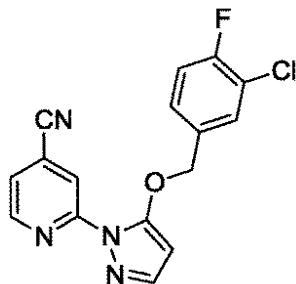
【0867】

A. 2-{5-[(3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボニトリル

【0868】

50

【化 2 4 1】



【0 8 6 9】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと（3-クロロ-4-フルオロフェニル）メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₀ClFN₄O, 329; Found, 329。

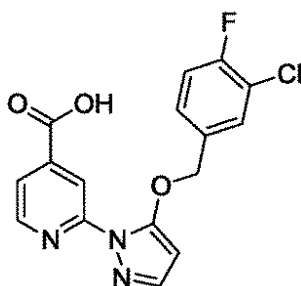
【0 8 7 0】

B. 2- { 5 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ピリジン - 4 - カルボン酸

【0 8 7 1】

【化 2 4 2】

20



【0 8 7 2】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- { 5 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ピリジン - 4 - カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.90 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₁ClFN₃O₃, 348; Found, 348。

30

【0 8 7 3】

実施例 77: 2- { 5 - [(4 - シクロプロピルベンジル) オキシ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ピリジン - 4 - カルボン酸

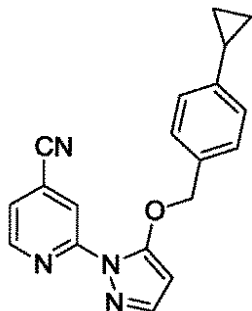
40

【0 8 7 4】

A. 2- { 5 - [(4 - シクロプロピルベンジル) オキシ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ピリジン - 4 - カルボニトリル

【0 8 7 5】

【化 2 4 3】



10

【0 8 7 6】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと（3-シクロプロピルフェニル）メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 0.61-0.65（2H, m）, 0.89-0.94（2H, m）, 1.91-1.84（1H, m）, 5.12（2H, s）, 5.67（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.01-7.24（4H, m）, 7.32-7.33（1H, m）, 7.50（1H, d, J = 1.2 Hz）, 7.95（1H, s）, 8.63（1H, d, J = 4.8 Hz）。 [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆N₄O, 317; Found, 317。

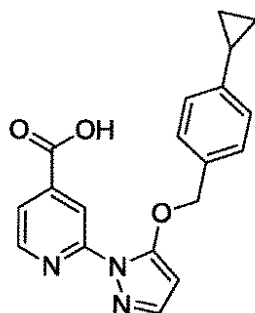
20

【0 8 7 7】

B. 2- {5- [（4-シクロプロピルベンジル）オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸

【0 8 7 8】

【化 2 4 4】



30

【0 8 7 9】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- {5- [（4-シクロプロピルベンジル）オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 0.64-0.67（2H, m）, 0.91-1.96（2H, m）, 1.87-1.93（1H, m）, 5.21（2H, s）, 6.00（1H, d, J = 1.6 Hz）, 7.06-7.08（2H, m）, 7.33-7.35（2H, m）, 7.58（1H, d, J = 2.0 Hz）, 7.74（1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz）, 8.06（1H, s）, 8.67（1H, d, J = 4.8 Hz）, 13.91（1H, s）。 [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇N₃O₃, 336; Found, 336。

40

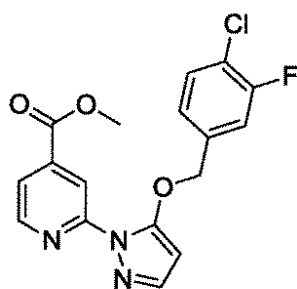
【0 8 8 0】

実施例 78：メチル 2- {5- [（4-クロロ-3-フルオロベンジル）オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシレート

50

【0881】

【化245】



10

【0882】

実施例62の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 3.6 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃ClFN₃O₃, 362; Found, 362。

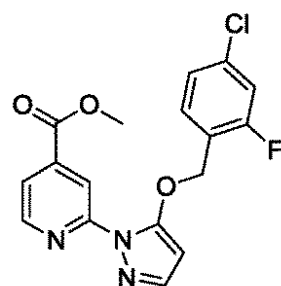
20

【0883】

実施例79: メチル2-〔5-〔(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラート

【0884】

【化246】



30

【0885】

実施例62の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-クロロ-2-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.73 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃ClFN₃O₃, 362; Found, 362。

40

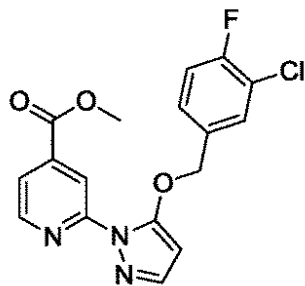
【0886】

実施例80: メチル2-〔5-〔(3-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラート

【0887】

50

【化 2 4 7】



10

【0 8 8 8】

実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(3-クロロ-4-フルオロベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 7.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.4 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₃ClFN₃O₃, 362; Found, 362。

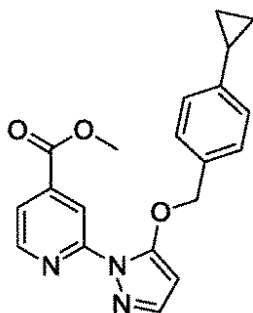
20

【0 8 8 9】

実施例 8 1: メチル 2- {5- [(4-シクロプロピルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシレート

【0 8 9 0】

【化 2 4 8】



30

【0 8 9 1】

実施例 6 2 の調製手順に従い、2- {5- [(4-シクロプロピルベンジル) オキシ] -1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.64 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m), 1.81-1.85 (1H, m), 3.89 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.00-7.26 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.62 (1H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₀H₁₉N₃O₃, 350; Found, 350。

40

【0 8 9 2】

実施例 8 2: 2- [5- [1- (4-フルオロフェニル) エトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【0 8 9 3】

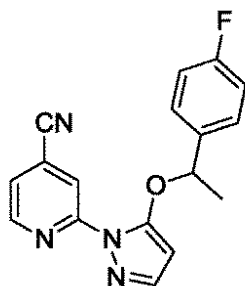
A. 2- [5- [1- (4-フルオロフェニル) エトキシ] ピラゾール-1-イル] ピ

50

リジン-4-カルボニトリル

【0894】

【化249】



10

【0895】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-(1-(4-フルオロフェニル)エトキシ)ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと1-(4-フルオロフェニル)エタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.24 (1H, q, J = 6.4 Hz), 5.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95–7.00 (2H, m), 7.27–7.30 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 5.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.97 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₃FN₄O, 309; Found, 309。

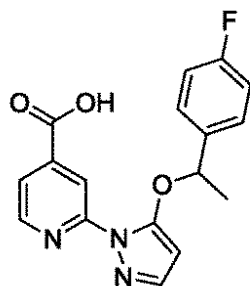
20

【0896】

B. 2-[5-[1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0897】

【化250】



30

【0898】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.53 (1H, q, J = 6.4 Hz), 5.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.16–7.20 (2H, m), 7.49–7.52 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.97 (1H, s)。LCMS (移動相: 5%–95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.587 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328。

40

【0899】

実施例83: 2-[5-[(3,3-ジフルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

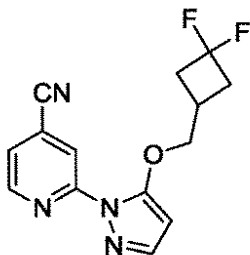
50

【0900】

A. 2-[5-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0901】

【化251】



10

【0902】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ 2.48-2.71 (5H, m), 5.14 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 0.4 Hz, J = 4.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₂F₂N₄O, 291; Found, 291.

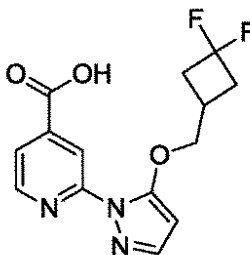
20

【0903】

B. 2-[5-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0904】

【化252】



30

【0905】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ 2.50-2.69 (5H, m), 4.23 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.87 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.273 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₃F₂N₃O₃, 310; Found, 310.

40

【0906】

実施例84: 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-メチルピラゾール

50

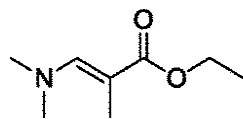
ル-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【0907】

A. エチル (E)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロプ-2-エノアート

【0908】

【化253】



【0909】

密閉した管の中の、N, N, N', N'-テトラメチル-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ]メタンジアミン (2.47 g、14.19 mmol)、プロピオン酸エチル (2.17 g、21.27 mmol)、及び DMF (2 mL) の溶液を、24 時間 90 °C にまで加熱した。その後、酢酸エチルで抽出し、有機相を集め、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフによって精製して、0.68 g の表題化合物 (30%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.95 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₈H₁₅NO₂, 158; Found, 158。

10

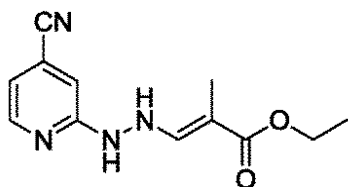
20

【0910】

B. エチル (E)-3-[2-(4-シアノピリジン-2-イル)ヒドラジニル]-2-メチルプロプ-2-エノアート

【0911】

【化254】



30

【0912】

2 mL の HOAc と 10 mL の EtOH の中の、エチル (E)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロプ-2-エノアート (668 mg、4.25 mmol) と 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (570 mg、4.25 mmol、調製物 2) の溶液をフラスコに入れ (charged)、混合物を 30 分間、90 °C に加熱した。室温に冷却し、溶媒を除去した。残留物を酢酸エチルと水に溶かし、NaHCO₃ sat (pH = 8) で水性塩基化し (aqueous basified)、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、続いてシリカゲルクロマトグラフによって精製して、0.65 g の表題化合物 (62%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₄N₄O₂, 247; Found, 247。

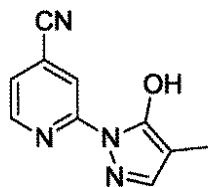
40

【0913】

C. 2-(5-ヒドロキシ-4-メチルピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0914】

【化 2 5 5】



【0 9 1 5】

エタノール（18 mL）中のエチル（E）-3-[2-(4-シアノピリジン-2-イル)ヒドラジニル]-2-メチルプロプ-2-エノアート（415 mg、1.69 mmol）の冷却した混合物に、*t*-BuOK（568 mg、5.06 mmol）をゆっくり加えた。その後、混合物を一晩攪拌し、濾過し、固体をHCl（1N）で酸性化し、濾過し、固体を集め、乾燥して、250 mgの表題化合物（74%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 1.93（3H, s）, 7.55（1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz）, 7.64（1H, s）, 8.64（1H, d, J = 4.8 Hz）, 8.72（1H, s）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₈N₄O, 201, Found, 201。

10

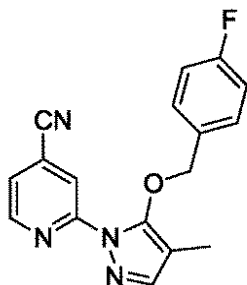
【0 9 1 6】

D. 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-メチルピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

20

【0 9 1 7】

【化 2 5 6】



30

【0 9 1 8】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-4-メチルピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと4-フルオロベンジルアルコールから、表題化合物を調製した。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 1.91（3H, s）, 5.14（2H, s）, 7.26（2H, s）, 7.33-7.37（3H, m）, 7.46（1H, s）, 7.99（1H, s）, 8.62（1H, d, J = 5.1 Hz）。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃FN₄O, 309, Found, 309。

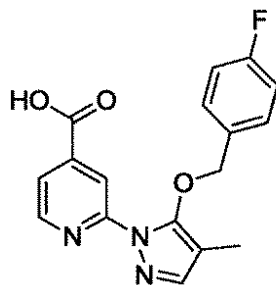
【0 9 1 9】

40

E. 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-メチルピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0 9 2 0】

【化 2 5 7】



【0 9 2 1】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-フルオロフェニル)メトキシ〕-4-メチルピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.89 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.614 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328。

20

【0 9 2 2】

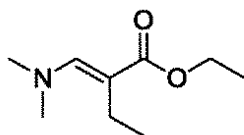
実施例 85: 2-〔4-エチル-5-〔(4-フルオロフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【0 9 2 3】

A. エチル (2E)-2-(ジメチルアミノメチリデン)ブタノアート

【0 9 2 4】

【化 2 5 8】



30

【0 9 2 5】

実施例 84 のパート A の調製手順に従い、N, N, N', N'-テトラメチル-1-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシ〕メタンジアミンと酪酸エチルから表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₉H₁₇NO₂, 172; Found, 172。

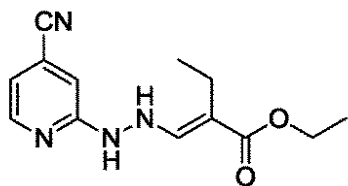
【0 9 2 6】

B. エチル (2E)-2-〔〔2-(4-シアノピリジン-2-イル)ヒドラジニル〕メチリデン〕ブタノアート

40

【0 9 2 7】

【化 2 5 9】



【0 9 2 8】

実施例 84 のパート B の調製手順に従い、エチル (2E)-2-(ジメチルアミノメチ

50

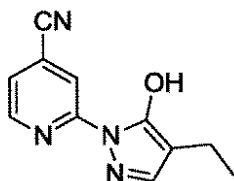
リデン) ブタノアートと 2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物 2) から、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆N₄O₂, 261, Found, 261。

【0929】

C. 2-(4-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリル

【0930】

【化260】



10

【0931】

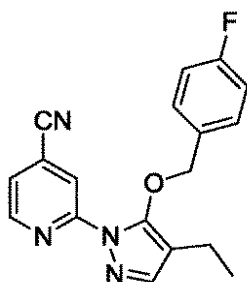
実施例 84 のパート C の調製手順に従い、エチル (E)-2-[[2-(4-シアノピリジン-2-イル)ヒドラジニル]メチリデン]ブタノアートから表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₀N₄O, 215, Found, 215。

【0932】

D. 2-[4-エチル-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0933】

【化261】



30

【0934】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-(4-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと 4-フルオロベンジルアルコールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅FN₄O, 323, Found, 323。

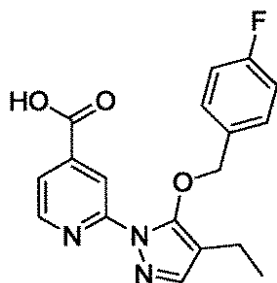
【0935】

E. 2-[4-エチル-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

40

【0936】

【化262】



50

【0937】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[4-エチル-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.14 (2H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s). LCMS (移動相: 10%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.633 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Found, 342.

10

【0938】

実施例86: 2-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

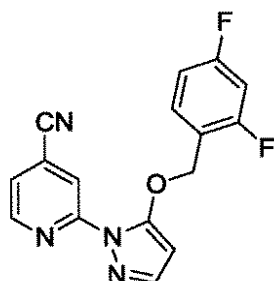
【0939】

A. 2-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0940】

20

【化263】



【0941】

30

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2,4-ジフルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₀F₂N₄O, 313; Found, 313.

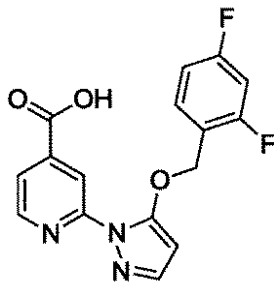
【0942】

40

B. 2-[5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0943】

【化 2 6 4】



【0 9 4 4】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.29 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.0, 15.6 Hz), 7.72-7.75 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水- 0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.349 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₁F₂N₃O₃, 332; Found, 332.

20

【0 9 4 5】

実施例 87: 2- [5- [(3, 4-ジクロロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

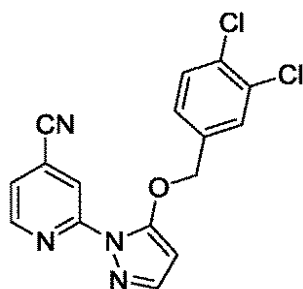
【0 9 4 6】

A. 2- [5- [(3, 4-ジクロロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【0 9 4 7】

【化 2 6 5】

30



【0 9 4 8】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (3, 4-ジクロロフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.12 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calc'd for C₁₆H₁₀Cl₂N₄O, 345; Found, 345.

40

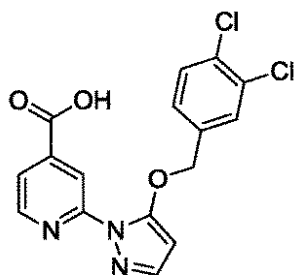
【0 9 4 9】

B. 2- [5- [(3, 4-ジクロロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

50

【0950】

【化266】



10

【0951】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(3,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.30 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃, 364; Found, 364.

20

【0952】

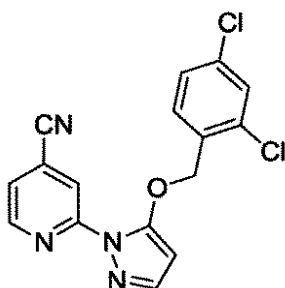
実施例88: 2-[5-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0953】

A. 2-[5-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0954】

【化267】



30

【0955】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2,4-ジクロロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.29 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₀Cl₂N₄O, 345; Found, 345.

40

【0956】

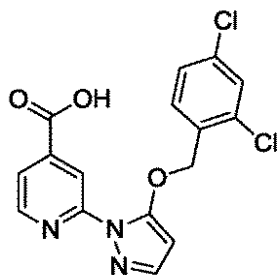
B. 2-[5-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピ

50

リジン-4-カルボン酸

【0957】

【化268】



10

【0958】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.33 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.88 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃, 364; Found, 364.

20

【0959】

実施例89: 2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

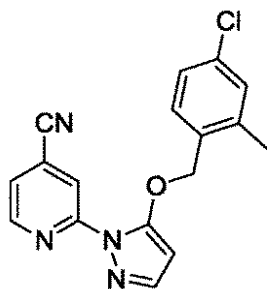
【0960】

A. 2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

30

【0961】

【化269】



40

【0962】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃ClN₄O, 320

50

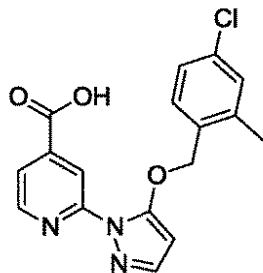
5 ; Found, 325.

【0963】

B. 2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0964】

【化270】



10

【0965】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.34 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.92 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.773 min. [M+H] Calc'd for C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Found, 344.

20

【0966】

実施例90: 2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

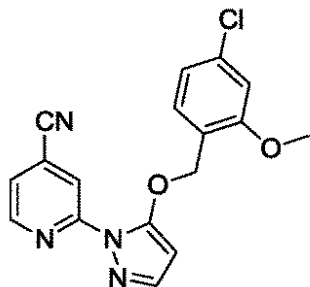
30

【0967】

A. 2-[5-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0968】

【化271】



40

【0969】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m)

50

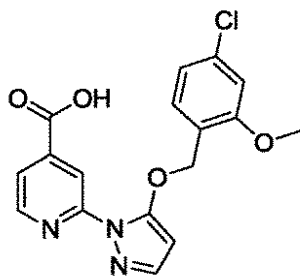
, 7.39 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 7.57–7.58 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). [M+H] Calc'd for $C_{17}H_{13}ClN_4O_2$, 341; Found, 341.

【0970】

B. 2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0971】

【化272】



10

【0972】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.84 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.49–7.51 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). LCMS (移動相: 5%–95% アセトニトリル–水–0.02% NH_4Ac): 純度は>95%であり, $R_t = 2.706$ min. [M+H] Calc'd for $C_{17}H_{14}ClN_3O_4$, 360; Found, 360.

20

30

【0973】

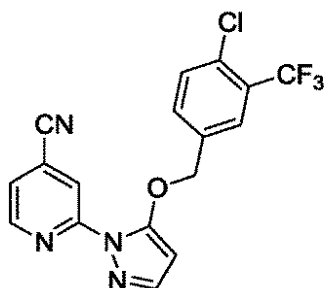
実施例91: 2-[5-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0974】

A. 2-[5-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【0975】

【化273】



40

【0976】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz,

50

CDCl_3) : δ 5.25 (2H, s), 5.76 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 7.54 (2H, s), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$, 379; Found, 379.

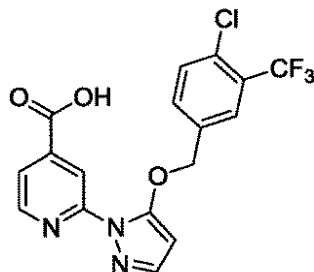
【0977】

B. 2-[5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0978】

10

【化274】



【0979】

20

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 5.39 (2H, s), 6.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.75-7.80 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 13.93 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, $R_t = 3.773$ min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 398; Found, 398.

30

【0980】

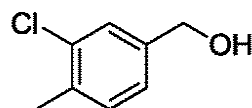
実施例92: 2-[5-[(3-クロロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【0981】

A. (3-クロロ-4-メチルフェニル)メタノール

【0982】

【化275】



40

【0983】

0℃で冷却されたTHF (8 mL) 中の4-クロロ-2-メチル安息香酸 (800 mg, 4.69 mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (14 mL, THF中で1 M) を滴下で加えた。その後、混合物を一晩、室温で攪拌した。気体が出なくなるまで、0℃でこのシステムにメタノールをゆっくり加える。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、有機相を濃縮して、894 mg の表題化合物 (85%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 2.36 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, s).

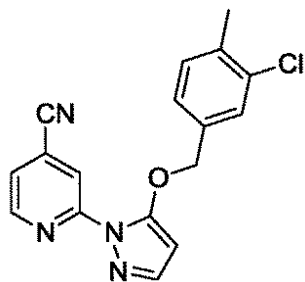
【0984】

50

B. 2- [5- [(3-クロロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【0985】

【化276】



10

【0986】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(3-クロロ-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₃ClN₄O, 325; Found, 325

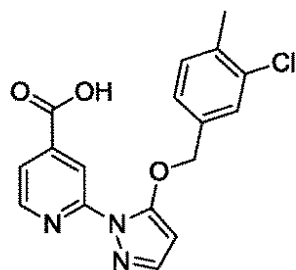
20

【0987】

C. 2- [5- [(3-クロロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【0988】

【化277】



30

【0989】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(3-クロロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.31 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 4.8 Hz). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.787 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Found, 344.

40

【0990】

実施例93: 2-[5-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

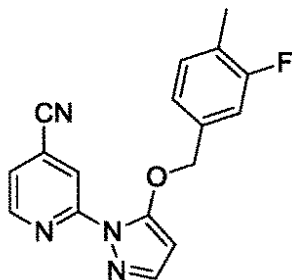
【0991】

50

A. 2- [5- [(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【0992】

【化278】



10

【0993】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.28 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]
Calcd for C₁₇H₁₃FN₄O, 309; Found, 309.

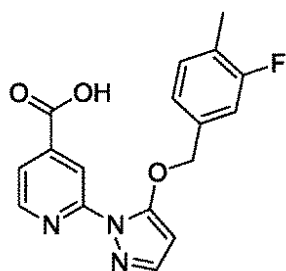
20

【0994】

B. 2- [5- [(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【0995】

【化279】



30

【0996】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.22 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19-7.31 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76-7.77 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.91 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.337 min. [M+H]
Calcd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328.

40

【0997】

実施例94: 2- [5- [(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

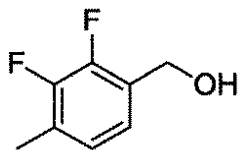
50

【0998】

A. (2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル) メタノール

【0999】

【化280】



【1000】

10

実施例92のパートAの調製手順に従い、2, 3-ジフルオロ-4-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.13–7.22 (2H, m), 7.35 (1H, s)。

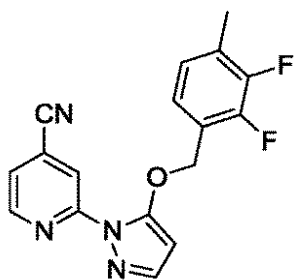
【1001】

B. 2-[5-[(2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1002】

【化281】

20



【1003】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (3H, s), 5.28 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。[M+H] Calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, 327; Found, 327。

30

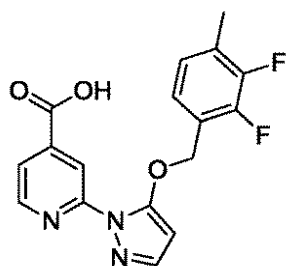
【1004】

C. 2-[5-[(2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

40

【1005】

【化282】



50

【1006】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(2,3-ジフルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.27 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.90 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.269 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₁₃F₂N₃O₃, 346; Found, 346

10

【1007】

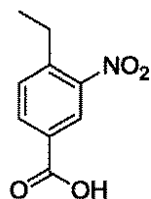
調製物5: メチル3-アミノ-4-エチルベンゾアート

【1008】

A. 4-エチル-3-ニトロ安息香酸

【1009】

【化283】



20

【1010】

0℃で、濃硫酸(24 mL)中の4-エチル安息香酸(4.53 g、30.16 mmol)の懸濁液に、硝酸(12 mL)を加えた。混合物を0℃で1.5時間攪拌した。氷水に注ぎ、固体を濾過して乾燥し、5.79 gの表題化合物(98%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.88 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

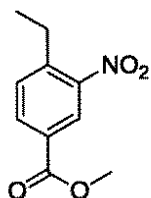
30

【1011】

B. メチル4-エチル-3-ニトロベンゾアート

【1012】

【化284】



40

【1013】

0℃で、メタノール(30 mL)中の4-エチル-3-ニトロ安息香酸(5.76 g、29.53 mmol)の懸濁液に、SOCl₂(10.54 g、88.61 mmol)をゆっくり加え、この温度で1時間攪拌し、その後、50℃に加熱して、この温度で3時間攪拌した。室温に冷却し、溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルで抽出して、6.05 gの表題化合物(98%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.97 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 7.47 (1H, d,

50

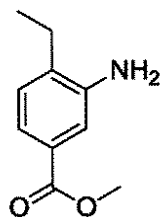
$J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.17 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4 \text{ Hz}$), 8.52 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$)。

【1014】

C. メチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート

【1015】

【化285】



10

【1016】

メチル 4-エチル-3-ニトロベンゾアート (5.0 g, 23.92 mmol)、Pd/C (500 mg)、及びメタノール (50 mL) をフラスコに入れ、水素でパージし、室温で一晩撹拌した。その後、濾過して濃縮し、4.0 g の表題化合物 (94%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 2.54 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.73 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 180; Found, 180。

20

【1017】

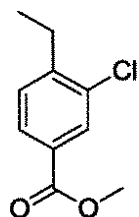
実施例 95: 2-[5-[(3-クロロ-4-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1018】

A. メチル 3-クロロ-4-エチルベンゾアート

【1019】

【化286】



30

【1020】

NaNO_2 (579 mg, 8.37 mmol) と濃硫酸 (6 mL) をフラスコに入れる。酢酸 (18 mL) 中のメチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート (1.37 g, 7.62 mmol, 調製物 5) を 0°C で加えると、混合物の色は黄色に代わり、その後、 5°C で 1.5 時間撹拌した。上記の溶液を、濃縮した HCl (18 mL) 中の CuCl (1.65 g, 16.65 mmol) の暗い混合物に 0°C でゆっくり加え、2 時間撹拌し、DCM で抽出して、有機相を濃縮して、582 mg の表題化合物 (38%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (3H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 2.80 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J = 1.2, 7.6 \text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$)。

40

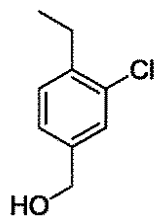
【1021】

B. (3-クロロ-4-エチルフェニル) メタノール

【1022】

50

【化 287】



【1023】

−50℃で冷却したTHF（5mL）中のメチル3-クロロ-4-エチルベンゾアート（367mg、1.85mmol）の溶液に、LiAlH₄（141mg、2.70mmol）を一度に加えた。その後、混合物を1時間、この温度で攪拌した。水（0.2mL）をゆっくり加え、続いてNaOH（aq、10%、0.2mL）と水（0.6mL）を加え、結果として生じる混合物を濾過し、THFで洗浄し、濾液を濃縮して、308mgの表題化合物（98%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 1.22（3H, t, J = 7.6 Hz）, 2.74（2H, q, J = 7.6 Hz）, 4.63（2H, d, J = 5.2 Hz）, 7.17–7.23（2H, m）, 7.35（1H, s）。

10

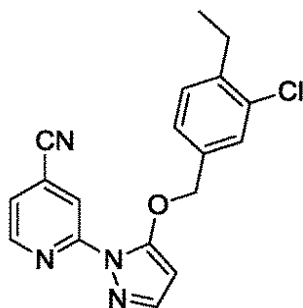
【1024】

C. 2-〔5-〔（3-クロロ-4-エチルフェニル）メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

20

【1025】

【化 288】



30

【1026】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと（3-クロロ-4-エチルフェニル）メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 1.23（3H, t, J = 8.0 Hz）, 2.76（2H, t, J = 8.0 Hz）, 5.18（2H, s）, 5.74（1H, d, J = 0.8 Hz）, 7.26（2H, s）, 7.40–7.44（2H, m）, 7.57（1H, s）, 8.03（1H, s）, 8.72（1H, d, J = 4.8 Hz）。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₅ClN₄O, 339; Found, 339。

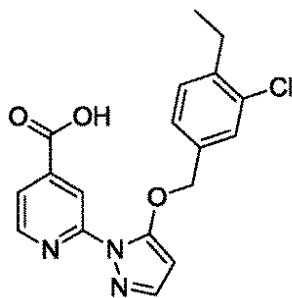
40

【1027】

C. 2-〔5-〔（3-クロロ-4-エチルフェニル）メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1028】

【化 2 8 9】



10

【1 0 2 9】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(3-クロロ-4-エチルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (3H, t, J = 10.0 Hz), 2.68 (2H, q, J = 10.0 Hz), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (2H, s), 7.53 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 6.4 Hz). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Found, 358.

20

【1 0 3 0】

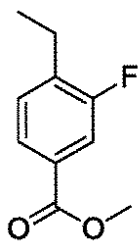
実施例 96: 2-〔5-〔(4-エチル-3-フルオロフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 0 3 1】

A. メチル 4-エチル-3-フルオロベンゾアート

【1 0 3 2】

【化 2 9 0】



30

【1 0 3 3】

0℃で、NaNO₂ (667mg、9.66mmol)を、Py-HF (20mL)中のメチル 3-アミノ-4-エチルベンゾアート (1.57g、8.78mmol、調製物 5)の溶液に一度で (in portion) 加えた。その後、混合物を5時間25℃に加熱し、氷水に注ぎ、DCMで抽出し、シリカゲルクロマトグラフ (PE/EA=10/1)のために有機相を濃縮して、650mgの表題化合物 (40%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.91 (3H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.2, 10.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz)。

40

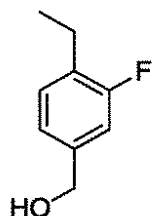
【1 0 3 4】

B. (4-エチル-3-フルオロフェニル)メタノール

【1 0 3 5】

50

【化 2 9 1】



【1 0 3 6】

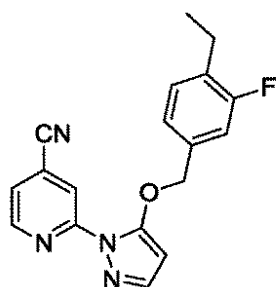
実施例 9 5 のパート B の調製手順に従い、メチル 4-エチル-3-メチルフルオロベンゾアートから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 8.0 Hz), 2.66 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.64 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz)。

【1 0 3 7】

C. 2-[5-[(4-エチル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 0 3 8】

【化 2 9 2】



【1 0 3 9】

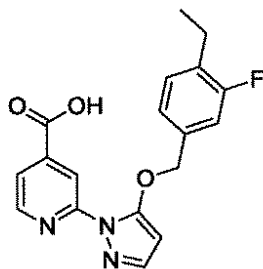
実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-エチル-3-フルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.13 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.02-7.05 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.96 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅FN₄O, 323; Found, 323。

【1 0 4 0】

D. 2-[5-[(4-エチル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 0 4 1】

【化 2 9 3】



【1 0 4 2】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-エチル-3-フルオロフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz) LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.634 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Found, 342。

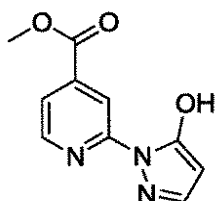
20

【1 0 4 3】

調製物 6: メチル 2-(5-ヒドロキシピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボキシレート

【1 0 4 4】

【化 2 9 4】



30

【1 0 4 5】

DCM (8 mL) 中のメチル 2-〔5-〔(4-ブロモベンジル)オキシ〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシレート (765 mg、1.97 mmol、実施例 68) の溶液を、窒素でパージし、-78℃に冷却した。BBr₃ (6 mL、5.93 mmol、DCM 中で 1 M) をこの温度で加えた。そこへ、混合物を 1 時間同じ温度で攪拌し、気体が発生しなくなるまでメタノールを加え、続いて、上記の混合物を NaHCO₃ aq (pH = 3) で塩基化した。酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、残留物を酢酸エチルで洗浄し、260 mg の表題化合物 (60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.02 (3H, s), 7.91-7.97 (2H, m), 8.69-8.70 (2H, m)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₀H₉N₃O₃, 220; Found, 220。

40

【1 0 4 6】

実施例 97: 2-〔5-〔(3-シアノフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

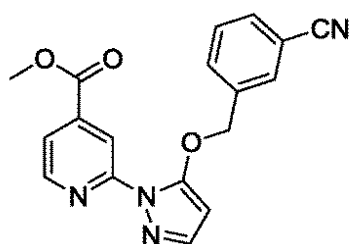
【1 0 4 7】

A. メチル 2-〔5-〔(3-シアノフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシレート

50

【1048】

【化295】



【1049】

10

実施例39のパートCの調製手順に従い、メチル2-〔5-ヒドロキシピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラートと(3-シアノフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Found, 335。

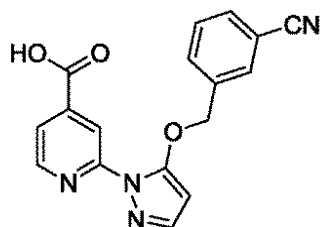
【1050】

B. 2-〔5-〔(3-シアノフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1051】

【化296】

20



【1052】

水(2 mL)とTHF(2 mL)の混合物中のメチル2-〔5-〔(3-シアノフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラート(1.0 eq)とLiOH・H₂O(3.0 eq)の溶液を30分間、室温で攪拌した。別の2 mLの水で希釈し、混合物を酢酸エチルで2回洗浄した(6 mL×2)。水相を1 N HCl(pH=3)で酸性化し、濾過し、固体を乾燥して、表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.36(2H, s), 6.03(1H, s), 7.61-7.64(2H, m), 7.77-7.78(1H, m), 7.82-7.84(2H, m), 7.96(1H, s), 8.09(1H, s), 8.69(1H, d, J = 4.4 Hz), 13.92(1H, s). LCMS(移動相: 10%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.106 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₂N₄O₃, 321; Found, 321。

30

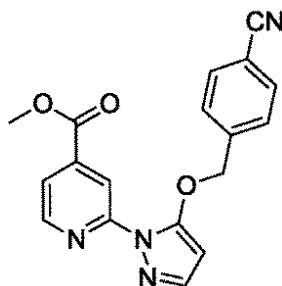
40

【1053】

実施例98: メチル2-〔5-〔(4-シアノフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラート

【1054】

【化 2 9 7】



【1055】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、メチル 2- (5-ヒドロキシピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボキシレートと (4-シアノフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Found, 335。

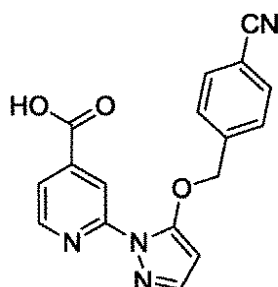
【1056】

実施例 99: 2- [5- [(4-シアノフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1057】

【化 2 9 8】

20



【1058】

実施例 97 のパート B の調製手順に従い、メチル 2- [5- [(4-シアノフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシレート (実施例 98) から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.41 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 7.87-7.89 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.92 (1H, s). LCMS (移動相: 10%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.104 min. [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₂N₄O₃, 321; Found, 321。

30

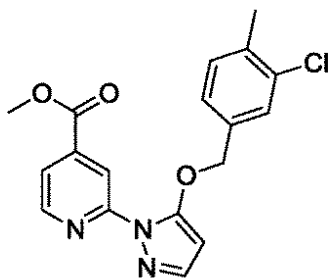
【1059】

40

実施例 100: メチル 2- [5- [(3-クロロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシレート

【1060】

【化 2 9 9】



【1061】

10

実施例 62 の調製手順に従い、2-[[5-[(3-クロロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例 92) から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.21–7.26 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77–7.78 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). LCMS (移動相: 30%–95% アセトニトリル-水-0.02% NH_4Ac): 純度は>95%であり, $R_t = 3.628$ min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 358; Found, 358.

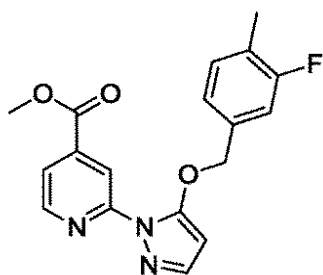
20

【1062】

実施例 101: メチル 2-[[5-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート

【1063】

【化 300】



30

【1064】

実施例 62 の調製手順に従い、2-[[5-[(3-フルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸 (実施例 93) から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.28 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.09–7.21 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.35 (1H, s), 8.73 (1H, s). LCMS (移動相: 20%–95% アセトニトリル-水-0.1% NH_4OH): 純度は>95%であり, $R_t = 3.936$ min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$, 342; Found, 342.

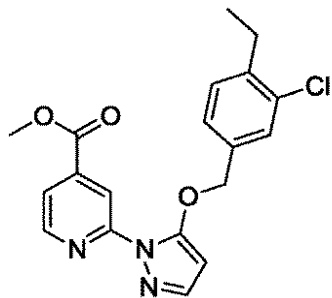
40

【1065】

実施例 102: メチル 2-[[5-[(3-クロロ-4-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート

【1066】

【化 3 0 1】



【1 0 6 7】

10

実施例 6 2 の調製手順に従い、2-〔5-〔(3-クロロ-4-エチルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸 (実施例 9 5) から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 2.76 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 3.97 (3 H, s), 5.18 (2 H, s), 5.75 (1 H, s), 7.26 (2 H, s), 7.45 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.78 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1 H, s), 8.72 (1 H, d, J = 0.8 Hz). LCMS (移動相: 20%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄OH): 純度は >95% であり, Rt = 4.602 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₁₈ClN₃O₃, 372; Found, 372.

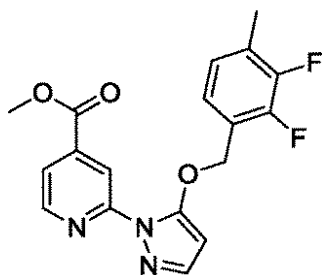
20

【1 0 6 8】

実施例 1 0 3: メチル 2-〔5-〔(2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラート

【1 0 6 9】

【化 3 0 2】



30

【1 0 7 0】

実施例 6 2 の調製手順に従い、2-〔5-〔(2, 3-ジフルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸 (実施例 9 4) から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 5.27 (2 H, s), 5.80 (1 H, d, J = 6.4 Hz), 6.94-6.97 (1 H, m), 7.13-7.17 (1 H, m), 7.58 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, J = 4.0 Hz), 8.30 (1 H, s), 8.69 (1 H, d, J = 2.4 Hz). LCMS (移動相: 30%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は >95% であり, Rt = 3.485 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₅F₂N₃O₃, 360; Found, 360.

40

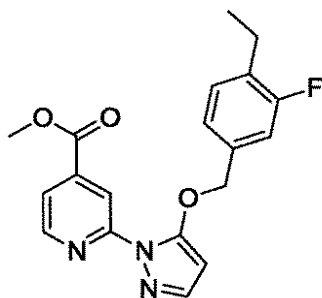
【1 0 7 1】

実施例 1 0 4: メチル 2-〔5-〔(4-エチル-3-フルオロフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキシラート

【1 0 7 2】

50

【化 3 0 3】



【1 0 7 3】

10

実施例 6 2 の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-エチル-3-フルオロフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸(実施例 9 6)から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.97 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.12-7.23 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (移動相: 30%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 3.783 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₁₈FN₃O₃, 356; Found, 356.

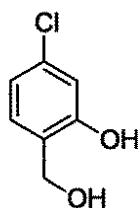
20

【1 0 7 4】

調製物 7: 5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール

【1 0 7 5】

【化 3 0 4】



30

【1 0 7 6】

BH₃ (THF中で1M、359 mL)を0℃で、THF (40 mL)中の4-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸(20.63 g、0.12 mmol)の溶液に滴下で加えた。その後、混合物を一晩、室温で攪拌した。EAで2回抽出し、ブラインで有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物(12 g、63%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.42 (2H, s), 4.97-5.06 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.85 (1H, s).

40

【1 0 7 7】

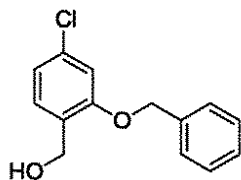
実施例 1 0 5: 2-〔5-〔(4-クロロ-2-フェニルメトキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 0 7 8】

A. (4-クロロ-2-フェニルメトキシフェニル)メタノール

【1 0 7 9】

【化 3 0 5】



【1 0 8 0】

(ブロモメチル) ベンゼン (323 mg、1.89 mmol) を、室温で、エタノール (5 mL) 中の 5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル) フェノール (300 mg、1.89 mmol、調製物 7) と NaOH (1.1 mL、水中で 2 M) の混合物にゆっくり加えた。反応混合物を一晩攪拌した。氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を水で 2 回、そしてブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフによって精製して、120 mg の表題化合物 (28%) を得た。

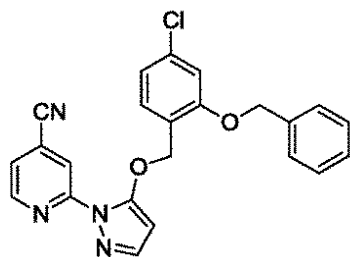
10

【1 0 8 1】

B. 2-[5-[(4-クロロ-2-フェニルメトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 0 8 2】

【化 3 0 6】



20

【1 0 8 3】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと (4-クロロ-2-フェニルメトキシフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.11 (2H, s), 5.27 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98-7.00 (2H, m), 7.33-7.39 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₇ClN₄O₂, 417, Found, 417。

30

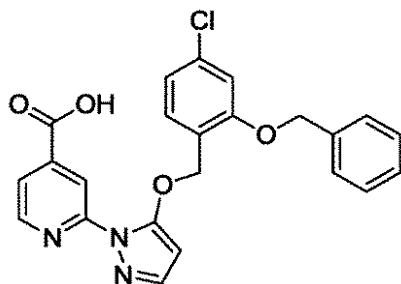
【1 0 8 4】

C. 2-[5-[(4-クロロ-2-フェニルメトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

40

【1 0 8 5】

【化 3 0 7】



50

【1086】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-クロロ-2-フェニルメトキシ) ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.21 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.8 Hz). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 4.032 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₂₃H₁₈ClN₃O₄, 436, Found, 436.

10

【1087】

実施例106: 2-[5-[[4-クロロ-2-(シクロプロピルメトキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

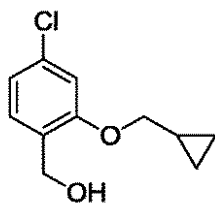
【1088】

A. [4-クロロ-2-(シクロプロピルメトキシ) フェニル] メタノール

【1089】

【化308】

20



【1090】

5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル) フェノール (616 mg, 3.88 mmol, 調製物7)、ブromoシクロプロピルメタノール (525 mg, 3.88 mmol)、K₂CO₃ (1.07 g, 7.77 mmol)、及びDMF (6 mL)を、フラスコに入れ、窒素でパージし、一晚80℃に加熱した。氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を水で2回、そしてブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、シリカゲルクロマトグラフのために溶媒を除去し、108 mgの表題化合物 (13%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33-0.37 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.26-1.28 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 4.86 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

30

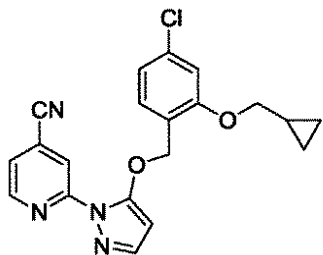
【1091】

40

B. 2-[5-[[4-クロロ-2-(シクロプロピルメトキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【1092】

【化 3 0 9】



【1 0 9 3】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-（5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-4-カルボニトリルと〔4-クロロ-2-（シクロプロピルメトキシ）フェニル〕メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇ClN₄O₂, 381, Found, 381。

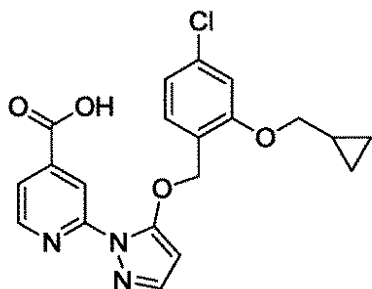
【1 0 9 4】

C. 2-〔5-〔〔4-クロロ-2-（シクロプロピルメトキシ）フェニル〕メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 0 9 5】

【化 3 1 0】

20



【1 0 9 6】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔〔4-クロロ-2-（シクロプロピルメトキシ）フェニル〕メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.28-0.29 (2H, m), 0.50-0.54 (2H, m), 1.15-1.19 (1H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.28 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 3.2). LCMS (移動相: 10%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.611 min. [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₈ClN₃O₄, 400, Found, 400。

30

40

【1 0 9 7】

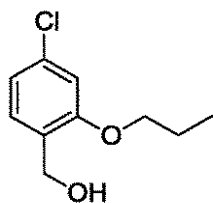
実施例 107: 2-〔5-〔（4-クロロ-2-プロポキシフェニル）メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 0 9 8】

A. （4-クロロ-2-プロポキシフェニル）メタノール

【1 0 9 9】

【化 3 1 1】



【1 1 0 0】

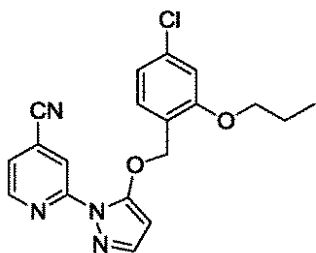
5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール(997mg、6.29mmol、調製物7)、ヨードプロパン(1.17g、6.92mmol)、 K_2CO_3 (1.74g、12.58mmol)、及びDMF(6mL)を、密閉した管に入れた。反応混合物を一晩、100℃に加熱した。その後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を水で2回、そしてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフによって精製し、表題化合物(729mg、58%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.79–1.88 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.64 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

【1 1 0 1】

B. 2-[5-[(4-クロロ-2-プロポキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 1 0 2】

【化 3 1 2】



【1 1 0 3】

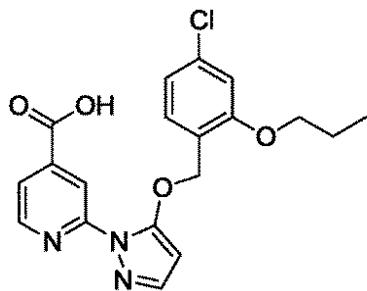
実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-プロポキシフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77–1.86 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 2.4 Hz), 5.24 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{19}H_{17}ClN_4O_2$, 369, Found, 369。

【1 1 0 4】

C. 2-[5-[(4-クロロ-2-プロポキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 1 0 5】

【化 3 1 3】



【1106】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(4-クロロ-2-プロポキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61-1.70 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.20 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.86 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.02% NH₄Ac): 純度は>95%であり, Rt = 2.889 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₁₈ClN₃O₄, 388, Found, 388.

【1107】

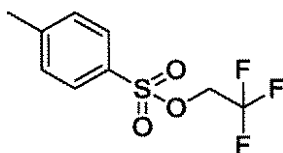
実施例 108: 2-[5-[[4-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1108】

A. 2, 2, 2-トリフルオロエチル 4-メチルベンゼンスルフォナート

【1109】

【化 3 1 4】



【1110】

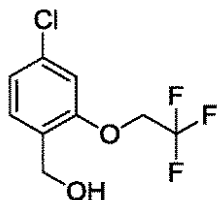
DCM (80 mL) 中の 4-メチルベンゼンスルホン塩化物 (3.4 g、17.83 mmol) と Et₃N (3.61 g、35.66 mmol) の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール (2.32 g、23.18 mmol) をゆっくり加え、その後、TLC が出発物質を示さなくなるまで混合物を室温で攪拌した。水を反応混合物に加え、DCM で抽出し、有機相を集め、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を除去して、4.2 g の表題化合物 (93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.47 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 8.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

【1111】

B. [4-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メタノール

【1112】

【化 3 1 5】



【1 1 1 3】

2, 2, 2-トリフルオロエチル 4-メチルベンゼンスルフォナート (1.62 g、6.37 mmol)、5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール (1.01 g、6.37 mmol、調製物 7)、 K_2CO_3 (1.76 g、12.74 mmol)、及び DMF (7 mL) をフラスコに入れ、一晚 100 °C に加熱した。その後、反応混合物を氷水に注ぎ、EA で 2 回抽出し、有機相を水で 2 回、そしてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ゲルクロマトグラフのために濃縮して、表題化合物 (200 mg、13%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.39 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

10

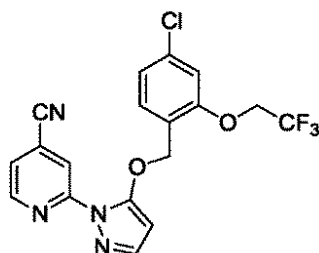
【1 1 1 4】

C. 2-[5-[4-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

20

【1 1 1 5】

【化 3 1 6】



30

【1 1 1 6】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと [4-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メタノールから、表題化合物を 81% の収率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.43 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.26 (2H, s), 5.79 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2$, 409, Found, 409。

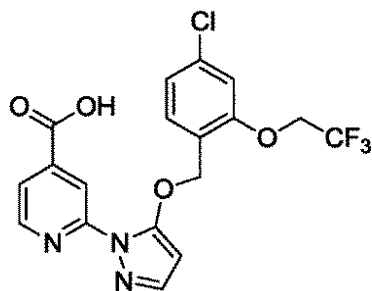
40

【1 1 1 7】

D. 2-[5-[4-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 1 1 8】

【化 3 1 7】



【1 1 1 9】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [[4-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.87 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.22 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 0.4 Hz, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.88 (1H, s). LCMS (移動相: 5%-95% アセトニトリル-水-0.1% TFA): 純度は>95%であり, Rt = 3.505 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₄, 428, Found, 428.

20

【1 1 2 0】

調製物 8: 2- [4- [2-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -5- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

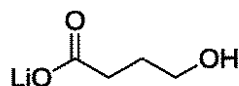
【1 1 2 1】

A. 4-ヒドロキシブタノイルオキシリチウム

【1 1 2 2】

30

【化 3 1 8】



【1 1 2 3】

オキシラン-2-オン (9.64 g、0.11 mmol)、水酸化リチウム (4.7 g、0.11 mmol)、メタノール (10 mL)、及び水 (4 mL) をフラスコに入れる。反応混合物を16時間、室温で攪拌した。溶媒を除去して、表題化合物 (14.1 g、100%) を得て、それを更に精製することなく次の工程に使用した。

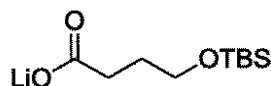
40

【1 1 2 4】

B. 4- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブタノイルオキシリチウム

【1 1 2 5】

【化 3 1 9】



【1 1 2 6】

DMF (20 mL) 中の 4-ヒドロキシブタノイルオキシリチウム (5.17 g、41

50

． 03 mmol) と 1H-イミダゾール (4.19 g、61.55 mmol) の懸濁液に、室温で、TBSCl (7.42 g、49.04 mmol) を一度に加えた。その後、反応混合物を一晩撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を分離し、水で 2 回、そしてブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。その後、それを濃縮して、無色の油 (8.0 g、89%) として表題化合物を得た。[M+H]⁺ Calc'd for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{LiO}_3\text{Si}$, 225; Found, 225。

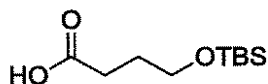
【1127】

C. 4-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブタン酸 (oxybutanoic acid)

【1128】

10

【化320】



【1129】

酢酸エチル (10 mL) 中の 4-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブタノイルオキシリチウム (8.0 g、35.71 mmol) の溶液に、 KHSO_4 (5%) を注意深く加え、pH を約 1 に調整した。その後、それを酢酸エチルで 3 回抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。有機抽出物を濃縮し、表題化合物 (7.4 g、95%) を得た。[M+H]⁺ Calc'd for $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$, 219; Found, 219。

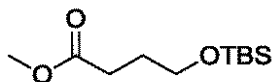
20

【1130】

D. メチル 4-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブタノアート

【1131】

【化321】



【1132】

エーテル (10 mL) 中の CH_2N_2 (1.04 g、248.1 mmol) を、フラスコ中の 4-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブタン酸 (5.41 g、24.81 mmol) に加えた。混合物を一晩撹拌し、濃縮して、表題化合物 (5.44 g、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.81–1.84 (2H, m), 2.39 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.63 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.66 (3H, s)。[M+H]⁺ Calc'd for $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$, 233; Found, 233。

30

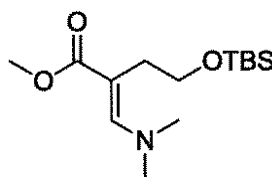
【1133】

E. メチル (2E)-4-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン) ブタノアート

40

【1134】

【化322】



【1135】

密閉した管における DMF (14 mL) 中の メチル 4-tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシブタノアート (6.8 g、29.31 mmol) と N, N, N', N'

50

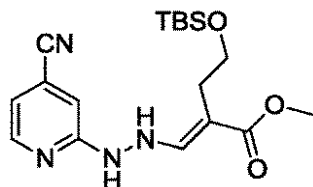
ーテトラメチルー１－〔（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ〕メタンジアミン（５．１ｇ、２９．３１ｍｍｏｌ）の混合物を一晩、１００℃に加熱した。０℃で混合物に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機相を分離し、水（２ｘ）、そしてブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。有機相を濃縮し、表題化合物（７．３３ｇ、９１％）を得た。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$, 288; Found, 288。

【１１３６】

F. メチル（２Ｅ）－４－〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ－２－〔〔２－（４－シアノピリジン－２－イル）ヒドラジニル〕メチリデン〕ブタノアート

【１１３７】

【化３２３】



【１１３８】

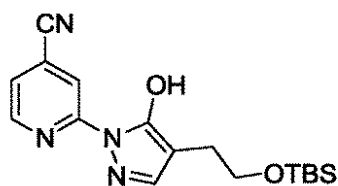
メチル（２Ｅ）－４－〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ－２－（ジメチルアミノメチリデン）ブタノアート（７．３３ｇ、５０％、１２．７２ｍｍｏｌ）、２－ヒドラジノピリジン－４－カルボニトリル（carbonitrile）（１．７０ｇ、１２．７２ｍｍｏｌ）、酢酸（１０ｍＬ）、及びエタノール（５０ｍＬ）をフラスコに入れ、混合物を３０分間９０℃に加熱し、室温に冷却し、０℃で NaHCO_3 で塩基化し、 $\text{pH}=8$ とした。その後、それを酢酸エチルで２回抽出し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフ（PE/EA＝１０／１）によって精製し、表題化合物（３．３ｇ、３４％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, CDCl_3 ）: δ 0.04（６H, d, $J = 1.6$ Hz), 0.89（９H, s), 1.96－2.17（２H, m), 3.59（１H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.69（２H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.74（３H, s), 6.91－6.92（１H, m), 7.19（１H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.38（１H, s), 8.22（１H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.33（１H, s）。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$, 377; Found, 377。

【１１３９】

G. ２－〔４－〔２－〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシエチル〕－５－ヒドロキシピラゾール－１－イル〕ピリジン－４－カルボニトリル

【１１４０】

【化３２４】



【１１４１】

０℃で、エタノール（５０ｍＬ）中のメチル（２Ｅ）－４－〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシ－２－〔〔２－（４－シアノピリジン－２－イル）ヒドラジニル〕メチリデン〕ブタノアート（３．３ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）の混合物に、t-BuOK（２．９５ｇ、２６．３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。その後、それを０℃に冷却し、酢酸エチルで希釈し、 NaHSO_4 （５％）で酸性化して、 pH

10

20

30

40

50

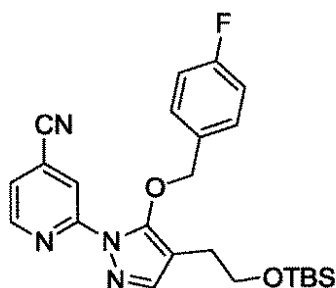
= 3とした。有機相を分離し、濃縮して残留物を得て、それをPE/E Aで洗浄して、300mgの表題化合物(10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.49 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.60 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.61–8.63 (1H, m)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₂₄N₄O₂Si, 345; Found, 345。

【1142】

H. 2-[4-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1143】

【化325】



【1144】

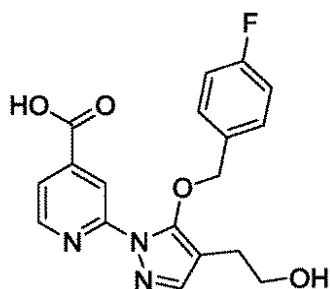
実施例39のパートCの調製手順に従い、2-[4-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルと(4-フルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を43%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.68 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 6.98–7.02 (2H, m), 7.30–7.34 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₂₄H₂₉FN₄O₂Si, 453; Found, 453。

【1145】

実施例109: 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1146】

【化326】



【1147】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[4-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル(調製物8)から、表題化合物を50%の収

10

20

30

40

50

率で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.47 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.52–3.57 (2H, m), 4.73 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.17 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J = 6.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). LCMS (移動相: 5%–95% アセトニトリル–水–0.02% NH_4Ac): 純度は>95%であり, $R_t = 2.154$ min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$, 358; Found, 358.

10

【1148】

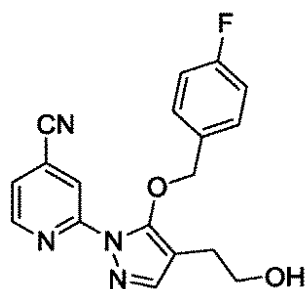
実施例110: 2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1149】

A. 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1150】

【化327】



20

【1151】

THF (5 mL) 中の 2-[4-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (60 mg, 0.13 mmol, 調製物 8) の混合物に、0℃で 3N HCl (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。0℃に冷却し、酢酸エチル、水を加えた、 NaHCO_3 で酸性化して $\text{pH} = 8$ とし、続いて、混合物を酢酸エチルで抽出し、濃縮して、表題化合物 (40 mg, 91%) を得た。 $[\text{M}+\text{H}]$ Calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$, 339; Found, 339.

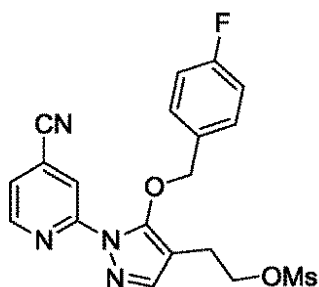
30

【1152】

B. 2-[1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-4-イル]エチルメタンсульホナート

【1153】

【化328】



40

【1154】

DCM (5 mL) 中の 2-[5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-4-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (40 mg,

50

0.12 mmol)、Et₃N (26 mg、0.26 mmol) の混合物に、0℃でMeSO₂Cl (17 mg、0.15 mmol) を加えた。その後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水を加え、DCMで抽出し、濃縮して、表題化合物 (42 mg、87%) を得た。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇FN₄O₄S, 417; Found, 417。

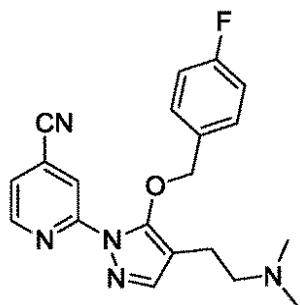
【1155】

C. 2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1156】

【化329】

10



【1157】

20

ACN (3 mL) 中の 2-[1-(4-シアノピリジン-2-イル)-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-4-イル]エチルメタンスルホナート (42 mg、0.1 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (41 mg、0.5 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (276 mg、2 mmol) と KI (62 mg、0.4 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ に加熱し、一晩攪拌した。濾過し、溶媒を除去し、分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (16 mg、44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (6H, s), 2.56–2.61 (2H, m), 2.69–2.73 (2H, m), 5.16 (2H, s), 7.03–7.07 (2H, m), 7.35–7.41 (3H, m), 7.53 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀FN₅O, 366; Found, 366。

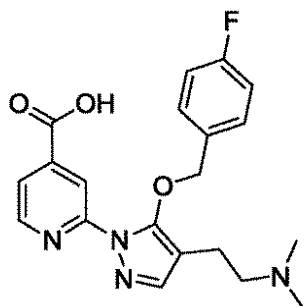
30

【1158】

D. 2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1159】

【化330】



40

【1160】

NaOH水溶液 (5 M、0.1 mL) 中の 2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (16 mg、0.04 mmol) とエタノール (2 mL) の混合物を 30

50

分間、還流に加熱した。その後、それを氷水槽中で冷却し、pHを3～4に調整し、濾過し、固体を集め、乾燥して、表題化合物（11mg、50%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）： δ 2.68–2.71（2H, m）, 2.81（6H, s）, 3.21–3.24（2H, m）, 5.08（2H, s）, 6.91–6.96（2H, m）, 7.24–7.27（2H, m）, 7.56（1H, s）, 7.77（1H, d, J = 4.4 Hz）, 8.04（1H, s）, 8.56（1H, br）。LCMS（移動相：5%–95% アセトニトリル–水–0.02% NH₄Ac）：純度は>95%であり、Rt = 2.153 min. [M+H]⁺ Calc'd for C₂₀H₂₁FN₄O₃, 385; Found, 385。

10

【1161】

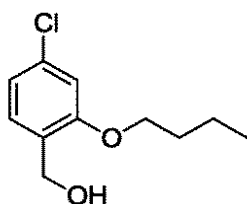
実施例111：2-[5-[(2-ブトキシ-4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1162】

A. (4-クロロ-2-ブトキシフェニル)メタノール

【1163】

【化331】



20

【1164】

5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール（965mg、6.09mmol、調製物7）、ブロボタン（918mmol、6.70mmol）、K₂CO₃（1.68g、12.19mmol）、及びDMF（6mL）を、密閉した管に入れ、混合物を一晚、100℃に加熱した。室温に冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、600mgの表題化合物（46%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 0.98（3H, t, J = 7.2 Hz）, 1.46–1.56（2H, m）, 1.75–1.84（2H, m）, 2.23（1H, t, J = 6.0 Hz）, 4.00（2H, t, J = 6.3 Hz）, 4.64（2H, d, J = 6.3 Hz）, 6.85（1H, d, J = 1.8 Hz）, 6.91（1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz）, 7.19（1H, d, J = 7.8 Hz）。

30

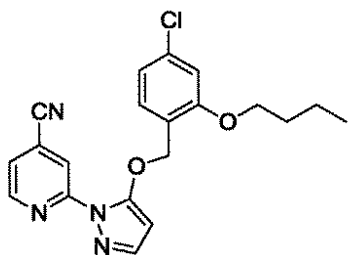
【1165】

B. 2-[5-[(2-ブトキシ-4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

40

【1166】

【化332】



【1167】

50

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと (4-クロロ-2-ブトキシフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.23 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz)。

10

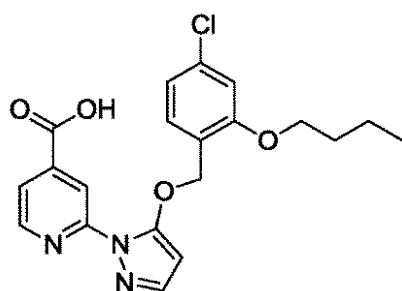
[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 383; Found, 383。

【1168】

C. 2- [5- [(2-ブトキシ-4-クロロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1169】

【化333】



20

【1170】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [(2-ブトキシ-4-クロロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.82 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 4.00 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.19 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.86 (1H, s)。

30

[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀ClN₃O₄, 402; Found, 402。

40

【1171】

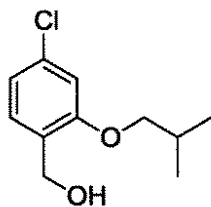
実施例 112 : 2- [5- [[4-クロロ-2- (2-メチルプロポキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1172】

A. [4-クロロ-2- (2-メチルプロポキシ) フェニル] メタノール

【1173】

【化 3 3 4】



【1 1 7 4】

実施例 1 1 1 のパート A の調製手順に従い、5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール（調製物 7）と 1-ブロモ-2-メチルプロパンから、表題化合物を調製した。 10

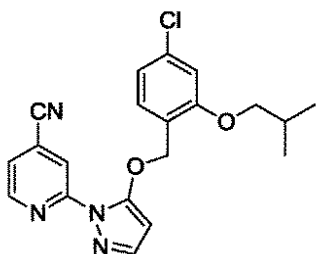
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.07–2.17 (1H, m), 2.29 (1H, s), 3.75 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.65 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【1 1 7 5】

B. 2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メチルプロポキシ)フェニル] メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル 20

【1 1 7 6】

【化 3 3 5】



30

【1 1 7 7】

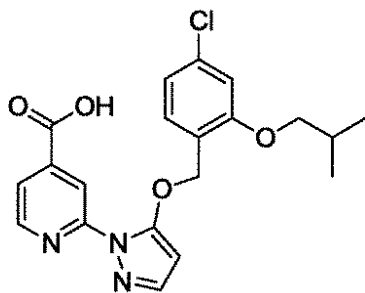
実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと [4-クロロ-2-(2-メチルプロポキシ)フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.06–2.12 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.24 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$, 383; Found, 383。 40

【1 1 7 8】

C. 2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メチルプロポキシ)フェニル] メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 1 7 9】

【化 3 3 6】



【1180】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メチルプロポキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 3.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.19 (2H, s), 5.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 4.4 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀ClN₃O₄, 402; Found, 402。

20

【1181】

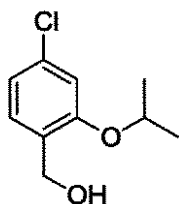
実施例 113: 2-[5-[(4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1182】

A. (4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル)メタノール

【1183】

【化 3 3 7】



30

【1184】

実施例 111 のパート A の調製手順に従い、5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール (調製物 7) と臭化イソプロピルから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.40 (1H, s), 4.55-4.59 (1H, m), 4.61 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

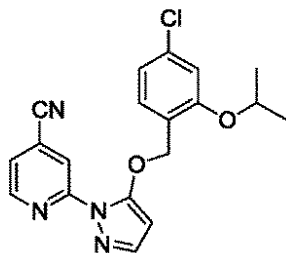
40

【1185】

B. 2-[5-[(4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1186】

【化 3 3 8】



【1187】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-〔5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルと〔4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル〕メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.56-4.62 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇ClN₄O₂, 369; Found, 369.

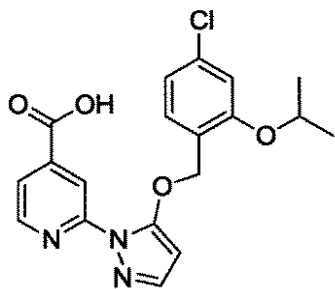
20

【1188】

C. 2-〔5-〔(4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1189】

【化 3 3 9】



30

【1190】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-クロロ-2-プロパン-2-イルオキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.87 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₈ClN₃O₄, 388; Found, 388.

40

【1191】

実施例 114: 2-〔5-〔(2-ブタン-2-イルオキシ-4-クロロフェニル)メ

50

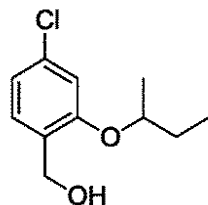
トキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1192】

A. (2-ブタン-2-イルオキシ-4-クロロフェニル) メタノール

【1193】

【化340】



10

【1194】

実施例111のパートAの調製手順に従い、5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール(調製物7)と2-ブロモブタンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.65-1.79 (2H, m), 2.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.32-4.40 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

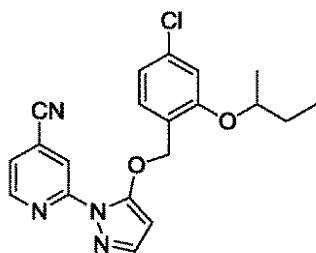
20

【1195】

B. 2-[5-[(2-ブタン-2-イルオキシ-4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1196】

【化341】



30

【1197】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-ブタン-2-イルオキシ-4-クロロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 383; Found, 383。

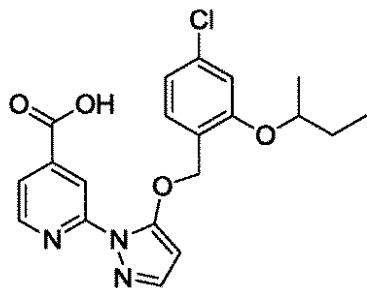
40

【1198】

C. 2-[5-[(2-ブタン-2-イルオキシ-4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1199】

【化 3 4 2】



【1 2 0 0】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(2-ブタン-2-イルオキシ-4-クロロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):

δ 0.82 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.50-1.59 (2H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 4.4 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀ClN₃O₄, 402; Found, 402。

20

【1 2 0 1】

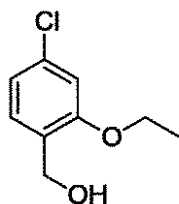
実施例 115: 2-[5-[(4-クロロ-2-エトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 2 0 2】

A. (4-クロロ-2-エトキシフェニル)メタノール

【1 2 0 3】

【化 3 4 3】



30

【1 2 0 4】

実施例 111 のパート A の調製手順に従い、5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール (調製物 7) と臭化エチルから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.24 (1H, s), 4.07 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.64 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

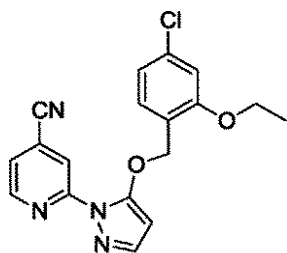
40

【1 2 0 5】

B. 2-[5-[(4-クロロ-2-エトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 2 0 6】

【化 3 4 4】



【1 2 0 7】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-〔5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-エトキシフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.42 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.23 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]
Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$, 355; Found, 355。

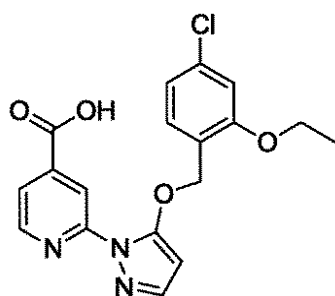
20

【1 2 0 8】

C. 2-〔5-〔(4-クロロ-2-エトキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 2 0 9】

【化 3 4 5】



30

【1 2 1 0】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-クロロ-2-エトキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.08 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.20 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.87 (1H, s)。[M+H]
Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$, 374; Found, 374。

40

【1 2 1 1】

実施例 116: 2-〔5-〔〔4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル〕

50

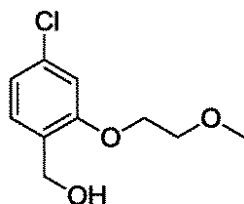
メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1212】

A. [4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メタノール

【1213】

【化346】



10

【1214】

実施例111のパートAの調製手順に従い、5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール(調製物7)と2-臭化メトキシエトキシから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.24 (3H, s), 3.73-3.75 (2H, m), 4.16-4.18 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

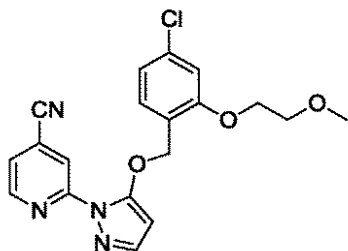
20

【1215】

B. 2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1216】

【化347】



30

【1217】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.39 (3H, s), 3.74 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.26 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₇ClN₄O₃, 385; Found, 385。

40

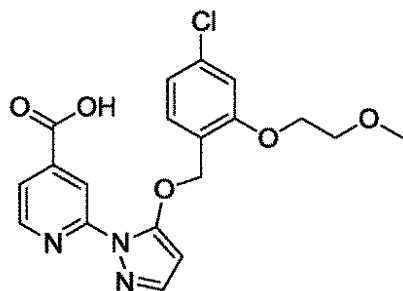
【1218】

C. 2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1219】

50

【化 3 4 8】



10

【1 2 2 0】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[[5-[[4-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.25 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.4 Hz), 5.20 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.85 (1H, s)。[M+H]
Calcd for C₁₉H₁₈ClN₃O₅, 404; Found, 404。

20

【1 2 2 1】

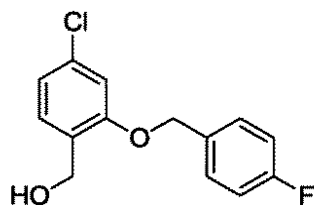
実施例 117: 2-[[5-[[4-クロロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 2 2 2】

A. [4-クロロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メタノール

【1 2 2 3】

【化 3 4 9】



【1 2 2 4】

エタノール (10 mL) 中の 5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール (943 mg、5.95 mmol) と NaOH (3.5 mL、6.54 mmol、水中で 2 M) の溶液に、4-(ブロモメチル)-1-フルオロベンゼン (1.13 g、5.95 mmol) をゆっくり加え、その後、混合物を室温で一晩攪拌した。水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、900 mg の表題化合物 (57%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.08 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.05 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.07-7.11 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.40 (2H, m)。

40

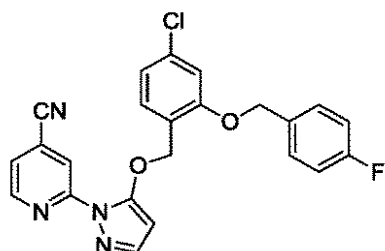
50

【1225】

B. 2- [5- [[4-クロロ-2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【1226】

【化350】



10

【1227】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと [4-クロロ-2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.07 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.98-7.07 (4H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₆ClFN₄O₂, 435; Found, 435。

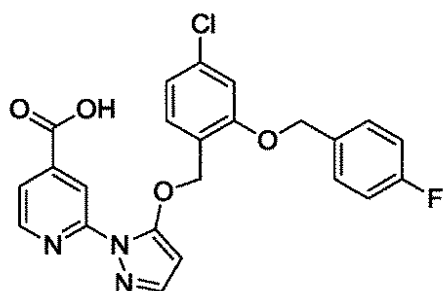
20

【1228】

C. 2- [5- [[4-クロロ-2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1229】

【化351】



30

【1230】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2- [5- [[4-クロロ-2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.17 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.6 Hz), 13.86 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₇ClFN₃O₄, 454; Found, 454。

40

50

【1231】

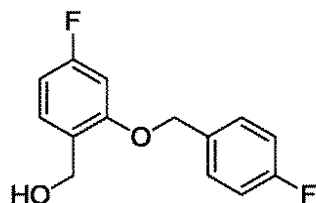
実施例118：2-[5-[4-フルオロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1232】

A. [4-フルオロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メタノール

【1233】

【化352】



10

【1234】

実施例117のパートAの調製手順に従い、5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノールと4-(ブロモメチル)-1-フルオロベンゼンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.07 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.65-6.68 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m)。

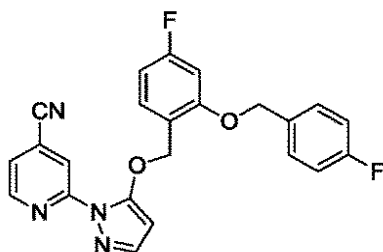
20

【1235】

B. 2-[5-[4-フルオロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1236】

【化353】



30

【1237】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-フルオロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₆F₂N₄O₂, 419; Found, 419。

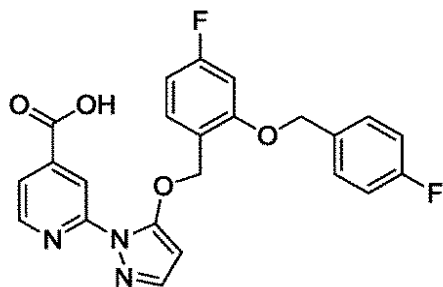
40

【1238】

C. 2-[5-[4-フルオロ-2-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1239】

【化 3 5 4】



【1 2 4 0】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [[4-フルオロ-2- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.15 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78–6.83 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₇F₂N₃O₄, 438; Found, 438。

20

【1 2 4 1】

実施例 119: 2- [5- [[4-フルオロ-2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

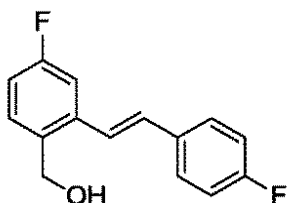
【1 2 4 2】

A. [4-フルオロ-2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテニル] フェニル] メタノール

【1 2 4 3】

30

【化 3 5 5】



【1 2 4 4】

(2-ブロモ-4-フルオロフェニル) メタノール (954 mg、4.65 mmol)、4-フルオロ-1-ビニルベンゼン (1.14 g、9.31 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 mg、0.07 mmol)、Et₃N (942 mg、9.31 mmol)、及び DMF (5 mL) を密閉した管に入れ、その後、その混合物を窒素でパージし、マイクロウェーブオーブン中で3時間、150℃に加熱した。反応混合物を濾過し、その後、濾液を酢酸エチルで抽出し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、569 mg の表題化合物 (50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.60 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.78 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.93–7.08 (4H, m), 7.31–7.35 (3H, m), 7.48–7.52 (2H, m)。

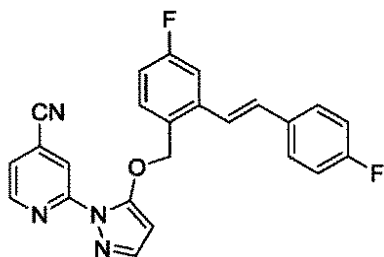
40

【1 2 4 5】

B. 2- [5- [[4-フルオロ-2- [(E)-2- (4-フルオロフェニル) エテ

50

ニル] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル
 【1246】
 【化356】



10

【1247】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-フルオロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (2H, s), 5.82 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 7.22-7.23 (1H, m), 7.34-7.41 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₆F₂N₄O, 415; Found, 415。

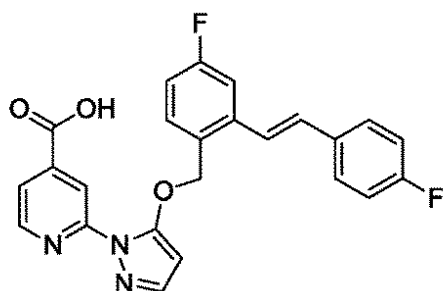
20

【1248】

C. 2-[5-[[4-フルオロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1249】

【化357】



30

【1250】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[[4-フルオロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.45 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09-7.25 (4H, m), 7.38 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.51-7.65 (6H, m), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.6 Hz), 13.83 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₇F₂N₃O₃, 434; Found, 434。

40

【1251】

実施例120: 2-[5-[[4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

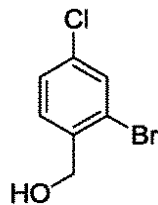
【1252】

A. (2-ブロモ-4-クロロフェニル)メタノール

【1253】

50

【化 3 5 8】



【1 2 5 4】

0℃で、THF（3 mL）中の2-ブロモ-4-クロロ安息香酸（3.14 g、13.33 mmol）の溶液にBH₃（THF中で1 M、40 mL）を滴下で加えた。反応混合物を一晩、室温で攪拌した。酢酸エチルで2回抽出し、ブラインで有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物（2.5 g、85%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 4.72（2H, s）, 7.32（1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz）, 7.43（1H, d, J = 8.1 Hz）, 7.56（1H, d, J = 2.1 Hz）。

10

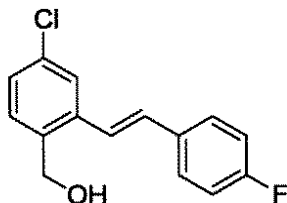
【1 2 5 5】

B. [4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メタノール

【1 2 5 6】

20

【化 3 5 9】



【1 2 5 7】

実施例 119 のパート B の調製手順に従い、（2-ブロモ-4-クロロフェニル）メタノールと 4-フルオロ-1-ビニルベンゼンから、表題化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 1.72（1H, t, J = 5.6 Hz）, 4.77（2H, d, J = 5.2 Hz）, 6.98-7.08（3H, m）, 7.22-7.34（3H, m）, 7.47-7.50（2H, m）, 7.60（1H, d, J = 1.6 Hz）。

30

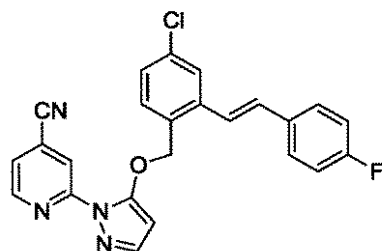
【1 2 5 8】

C. 2-[5-[[4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 2 5 9】

【化 3 6 0】

40



【1 2 6 0】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと [4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フ

50

ルオロフェニル) エテニル] フェニル] メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96–7.04 (3H, m), 7.18–7.28 (3H, m), 7.35–7.39 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₆ClFN₄O, 431; Found, 431。

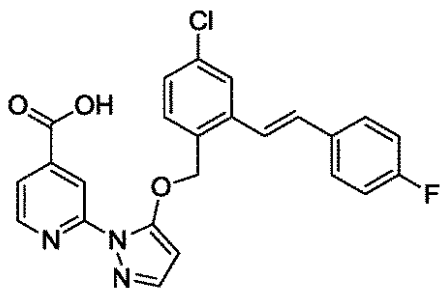
【1261】

D. 2-[5-[4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

10

【1262】

【化361】



20

【1263】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.45 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.16–7.27 (3H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.53–7.63 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₇ClFN₃O₃, 450; Found, 450。

30

【1264】

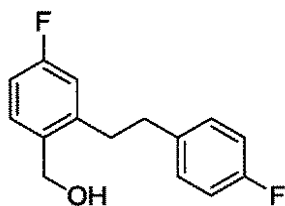
実施例121: 2-[5-[4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1265】

A. [4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メタノール

【1266】

【化362】



40

【1267】

[4-フルオロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]フェニル]メタノール (568 mg, 2.31 mmol, 実施例119, パートA)、Pd/C (65 mg)、及びメタノール (6 mL) をフラスコに入れ、続いて、混合物を水素でパージし、一晚室温で攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して残留物を得て、それ

50

をフラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、214 mg の表題化合物 (37%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (1H, t, J = 5.2 Hz), 2.83–2.98 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.88–6.98 (4H, m), 7.08–7.11 (2H, m), 7.29–7.33 (1H, m)。

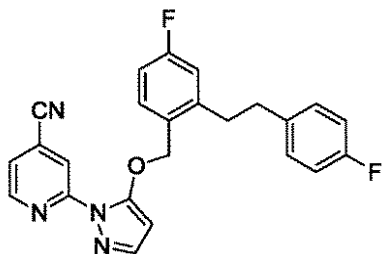
【1268】

B. 2-[5-[[4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1269】

【化363】

10



【1270】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.86–2.98 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90–7.8.01 (6H, m), 7.33–7.39 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₈F₂N₄O, 417; Found, 417。

20

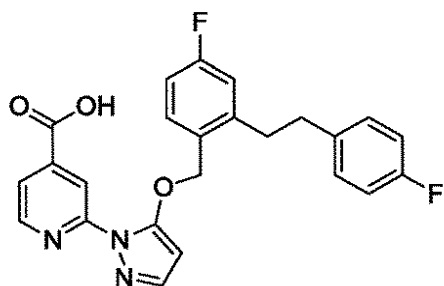
【1271】

C. 2-[5-[[4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

30

【1272】

【化364】



40

【1273】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[[4-フルオロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.80–2.93 (4H, m), 5.25 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00–7.12 (6H, m), 7.56 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.01 (1H, s),

50

8.55 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。[M+H] Calcd for $C_{24}H_{19}F_2N_3O_3$, 436; Found, 436。

【1274】

実施例122: 2-[5-[[4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

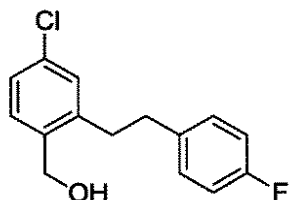
【1275】

A. [4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メタノール

【1276】

【化365】

10



【1277】

実施例121のパートAの調製手順に従い、[4-クロロ-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]フェニル]メタノール(実施例120、パートB)から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.46 (1H, s), 2.84-2.94 (4H, m), 4.54 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.84-6.98 (2H, m), 7.08-7.11 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

20

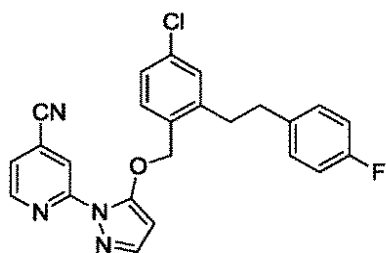
【1278】

B. 2-[5-[[4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1279】

【化366】

30



【1280】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.86-2.95 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.91-7.01 (4H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.57 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 5.2 Hz)。[M+H] Calcd for $C_{24}H_{18}ClFN_4O$, 433; Found, 433。

40

【1281】

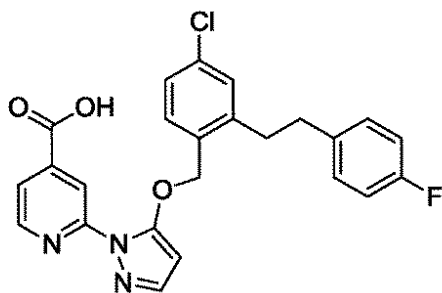
C. 2-[5-[[4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

50

ル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1282】

【化367】



10

【1283】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[[4-クロロ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.80-2.93 (4H, m), 5.27 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 6.0 Hz, 8.4 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.2 Hz)。

20

[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₉ClFN₃O₃, 452; Found, 452。

【1284】

実施例123: 2-[5-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

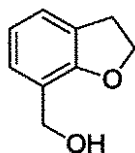
【1285】

A. 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメタノール

30

【1286】

【化368】



【1287】

0℃で、THF (7 mL) 中の2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸 (481 mg, 2.93 mmol) の溶液にBH₃ (THF中1 M, 9 mL) を滴下で加え、そこへ、混合物を一晩、室温で攪拌した。酢酸エチルで2回抽出し、ブラインで有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物 (340 mg, 77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.09 (1H, s), 3.22 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.61 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.67 (2H, s), 6.83 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

40

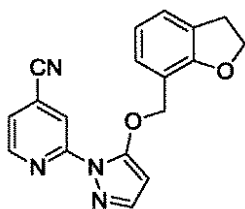
【1288】

B. 2-[5-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメトキシ)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

50

【1289】

【化369】



【1290】

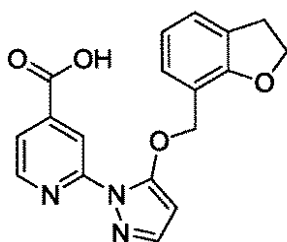
実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.27 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.68 (2H, q, J = 8.8 Hz), 5.21 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, q, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz)。 [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₂, 319; Found, 319。

【1291】

C. 2-[5-(2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメトキシ)ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸

【1292】

【化370】



【1293】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-(2-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルメトキシ)ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.17 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.55 (2H, q, J = 8.4 Hz), 5.11 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz)。 [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅N₃O₄, 338; Found, 338。

【1294】

実施例124: 2-[5-[(2,2-ジメチル-3H-1-ベンゾフラン-7-イル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

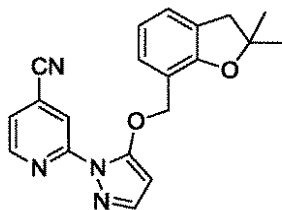
【1295】

A. 2-[5-[(2,2-ジメチル-3H-1-ベンゾフラン-7-イル)メトキシ]

〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【1296】

【化371】



10

【1297】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-((5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2,2-ジメチル-3H-1-ベンゾフラン-7-イル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (6H, s), 3.03 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, q, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₈N₄O₂, 347; Found, 347。

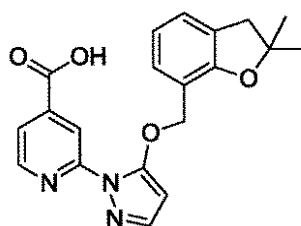
20

【1298】

B. 2-[[5-[(2,2-ジメチル-3H-1-ベンゾフラン-7-イル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1299】

【化372】



30

【1300】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[[5-[(2,2-ジメチル-3H-1-ベンゾフラン-7-イル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.38 (6H, s), 3.00 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.70-6.81 (1H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₉N₃O₄, 366; Found, 366。

40

【1301】

実施例125: 2-[[5-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

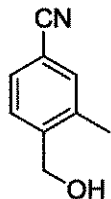
50

【1302】

A. 4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンズニトリル

【1303】

【化373】



10

【1304】

メチル4-シアノ-2-メチルベンゾアート (627mg、3.57mmol)、THF (12mL)、及びエタノール (12mL) をフラスコに入れ、続いて、 CaCl_2 (418mg、3.57mmol) と NaBH_4 (265mg、7.16mmol) を入れた。その後、混合物を一晩、室温で攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、325mgの表題化合物 (62%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.83 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.33 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m)。

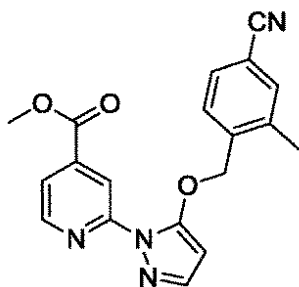
20

【1305】

B. メチル2-[5-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート

【1306】

【化374】



30

【1307】

氷水槽中で冷却された、メチル2-(5-ヒドロキシピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボキシラート (調製物6、112mg、0.51mmol)、4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンズニトリル (83mg、0.56mmol)、 PPh_3 (268mg、1.02mmol)、及びTHF (6mL) の混合物に、DIAD (207mg、1.02mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、112mgの表題化合物 (63%) を得た。[M+H] $^+$ Calc'd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, 349; Found, 349。

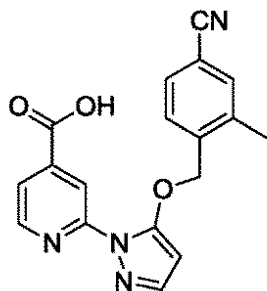
40

【1308】

C. 2-[5-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1309】

【化 3 7 5】



【1 3 1 0】

10

メチル 2- [5- [(4-シアノ-2-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシラート (112 mg、0.32 mmol)、LiOH・H₂O (14 mg、0.32 mmol)、水 (2 mL)、及び THF (2 mL) をフラスコに入れ、続いて、混合物を室温で 30 分間攪拌し、更に水を 2 mL 加え、混合物を酢酸エチルで 2 回 (6 mL × 2) 洗浄した。水相を 1 N HCl (pH = 3) で酸性化し、濾過し、固体を乾燥して、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.37 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70-7.77 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.4 Hz)。[M+H]⁺ Calcd 20 for C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Found, 335。

【1 3 1 1】

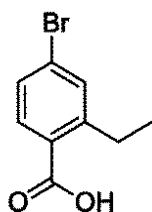
実施例 126: 2- [5- [(4-シアノ-2-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1 3 1 2】

A. 4-ブロモ-2-エチル安息香酸

【1 3 1 3】

【化 3 7 6】



30

【1 3 1 4】

THF (9 mL) 中の 2, 2, 6, 6-TMPH (8.30 g、58.88 mmol) の黄色の溶液に、窒素の保護下で、n-BuLi (25 mL) を -78 °C でゆっくり加えた。そこへ、混合物を室温に温め、1 時間この温度で攪拌し、続いて再度、-78 °C に冷却した。THF (60 mL) 中の 4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (6.0 g、28.04 mmol) の溶液をゆっくり加え、1 時間この温度で攪拌し続け、MeI (7.96 g、56.07 mmol) 溶液 (35 mL の THF 中の) を加え、その後、上記の混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。水を加え、続いて混合物を酢酸エチルで洗浄した。水相を酸性化して pH = 1 とし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を濃縮して残留物を得て、それを PE/EA = 1/1 で粉碎して、4.28 g の表題化合物 (67%) を得た。

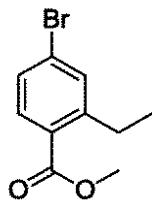
40

【1 3 1 5】

B. メチル 4-ブロモ-2-エチルベンゾアート

【1 3 1 6】

【化 3 7 7】



【1 3 1 7】

化合物 4-ブロモ-2-エチル安息香酸 (2.05 g、9.58 mmol) とメタノール (20 mL) をフラスコに入れ、 SOCl_2 (3.42 g、28.74 mmol) を 0 °C でゆっくり加えた反応混合物を 3 時間、70 °C に加熱した。溶媒を除去し、残留物を CH_2Cl_2 中で溶解し、濾過し、濾液を濃縮して残留物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、1.9 g の表題化合物 (87 %) を得た。

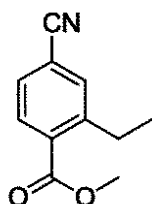
10

【1 3 1 8】

C. メチル 4-シアノ-2-エチルベンゾアート

【1 3 1 9】

【化 3 7 8】



20

【1 3 2 0】

メチル 4-ブロモ-2-エチルベンゾアート (1.9 g、7.85 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.48 g、12.56 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 g、0.94 mmol)、及び DMF (30 mL) をフラスコに入れ、その後、システムを窒素でパージし、6 時間 100 °C で加熱した。その後、反応混合物を濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、フラッシュカラムクロマトグラフのために有機相を濃縮して、0.6 g の表題化合物 (40 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.99 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.92 (3H, s), 7.52–7.54 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

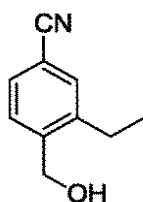
30

【1 3 2 1】

D. 3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリル

【1 3 2 2】

【化 3 7 9】



40

【1 3 2 3】

実施例 125 のパート A の調製手順に従い、メチル 4-シアノ-2-エチルベンゾアートから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.63 (1H, s), 2.67 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 4.68 (2H, s), 7.16–7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 6.0$ Hz)。

50

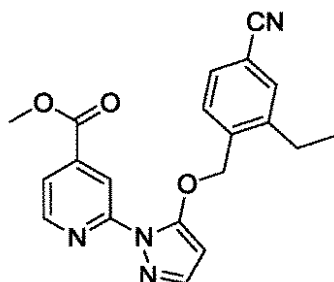
Hz)。

【1324】

E. メチル 2- [5- [(4-シアノ-2-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシラート

【1325】

【化380】



10

【1326】

実施例 125 のパート B の調製手順に従い、メチル 2- (5-ヒドロキシピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボキシラートと 3-エチル-4- (ヒドロキシメチル) ベンズニトリルから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.96 (3H, s), 5.28 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.53-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₈N₄O₃, 363; Found, 363。

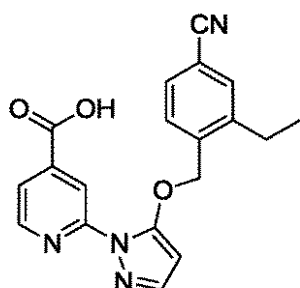
20

【1327】

F. 2- [5- [(4-シアノ-2-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1328】

【化381】



30

【1329】

実施例 125 のパート C の調製手順に従い、メチル 2- [5- [(4-シアノ-2-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシラートから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.39 (2H, s), 6.10 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.69-7.76 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆N₄O₃, 349; Found, 349。

40

【1330】

実施例 127: 2- [5- [(4-クロロ-2-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-

50

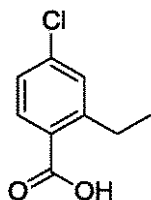
ルー 1 - イル] ピリジン - 4 - カルボン酸

【1331】

A. 4 - クロロ - 2 - エチル安息香酸

【1332】

【化382】



10

【1333】

THF (6 mL) 中の 2, 2, 6, 6 - TMPH (5.45 g、38.69 mmol) の黄色の溶液に、窒素の保護下で n - BuLi (16 mL) を -78 °C でゆっくり加え、そこへ、混合物を室温に暖め、1 時間この温度で攪拌し、その後再度、-78 °C に冷却し、THF (30 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - メチル安息香酸 (3.0 g、17.58 mmol) の溶液をゆっくり加え、1 時間この温度で攪拌し続け、MeI (5.49 g、38.69 mmol) 溶液 (20 mL の THF 中の) を加え、その後、上記の混合物を室温で一晩攪拌した。LCMS で反応の完了を示し、水を加え、続いて混合物を酢酸エチルで洗浄し、水相を酸性化して pH = 1 とし、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を濃縮し、PE / EA = 1 / 1 で残留物を洗浄し、1.5 g の表題化合物 (46 %) を得た。

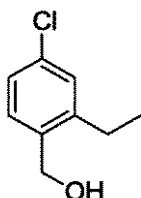
20

【1334】

B. (4 - クロロ - 2 - エチルフェニル) メタノール

【1335】

【化383】



30

【1336】

実施例 123 のパート A の調製手順に従い、4 - クロロ - 2 - エチル安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 5.7 Hz), 1.63 (1H, s), 2.67 (2H, q, J = 5.7 Hz), 4.68 (2H, s), 7.16 - 7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 6.0 Hz)。

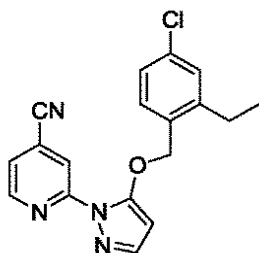
【1337】

C. 2 - [5 - [(4 - クロロ - 2 - エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 4 - カルボニトリル

40

【1338】

【化384】



50

【1339】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-クロロ-2-エチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅ClN₄O, 339; Found, 339。

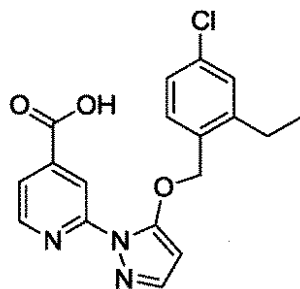
10

【1340】

D. 2-[5-[(4-クロロ-2-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1341】

【化385】



20

【1342】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-クロロ-2-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.28 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Found, 358。

30

【1343】

実施例128: 2-[5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

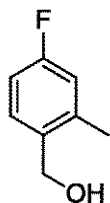
40

【1344】

A. (4-フルオロ-2-メチルフェニル)メタノール

【1345】

【化 3 8 6】



【1 3 4 6】

実施例 1 2 3 のパート A の調製手順に従い、4-フルオロ-2-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。

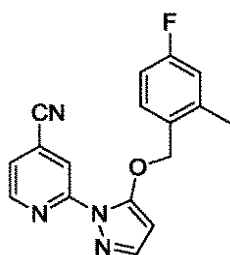
10

【1 3 4 7】

B. 2-[5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 3 4 8】

【化 3 8 7】



20

【1 3 4 9】

実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃FN₄O, 309, Found, 309。

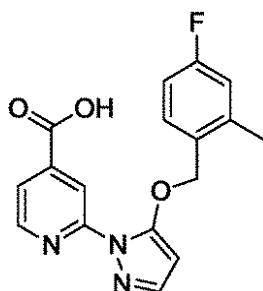
30

【1 3 5 0】

C. 2-[5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 3 5 1】

【化 3 8 8】



40

【1 3 5 2】

実施例 2 8 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35

50

(3H, s), 5.26 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00–7.10 (2H, m), 7.51–7.54 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz)。 [M+H] Calc'd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328。

【1353】

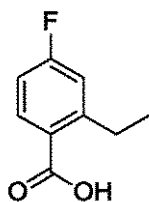
実施例129：2-[5-[(2-エチル-4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1354】

A. 2-エチル-4-フルオロ安息香酸

【1355】

【化389】



【1356】

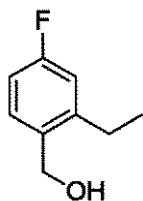
実施例126のパートAの調製手順に従い、4-フルオロ-2-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.07–7.20 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 8.7 Hz), 12.91 (1H, s)。

【1357】

B. (2-エチル-4-フルオロフェニル)メタノール

【1358】

【化390】



【1359】

実施例123のパートAの調製手順に従い、2-エチル-4-フルオロ安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.67 (2H, s), 6.84–6.95 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 8.4 Hz)。

【1360】

C. 2-[5-[(2-エチル-4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1361】

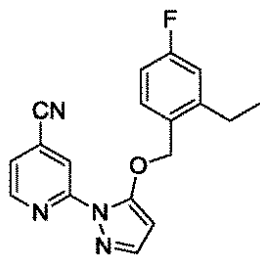
10

20

30

40

【化 3 9 1】



【1 3 6 2】

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-〔5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルと (2-エチル-4-フルオロフェニル) メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89-7.00 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅FN₄O, 323; Found, 323。

10

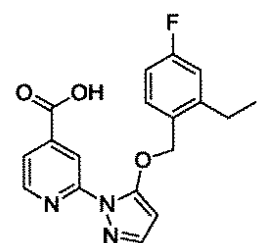
【1 3 6 3】

D. 2-〔5-〔(2-エチル-4-フルオロフェニル) メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

20

【1 3 6 4】

【化 3 9 2】



30

【1 3 6 5】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(2-エチル-4-フルオロフェニル) メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.12 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Found, 342。

40

【1 3 6 6】

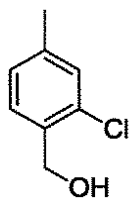
実施例 130 : 2-〔5-〔(2-クロロ-4-メチルフェニル) メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 3 6 7】

A. (2-クロロ-4-メチルフェニル) メタノール

【1 3 6 8】

【化 3 9 3】



【1 3 6 9】

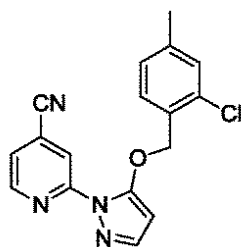
実施例 1 2 3 のパート A の調製手順に従い、2-クロロ-4-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.90 (1H, s), 2.33 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

【1 3 7 0】

B. 2-[5-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 3 7 1】

【化 3 9 4】



【1 3 7 2】

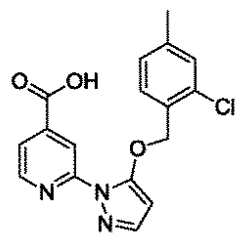
実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-クロロ-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃ClN₄O, 325; Found, 325。

【1 3 7 3】

C. 2-[5-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 3 7 4】

【化 3 9 5】



【1 3 7 5】

実施例 2 8 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(2-クロロ-4-メチルフェ

ニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.31 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Found, 344。

【1376】

10

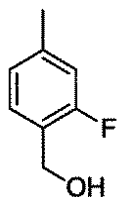
実施例131: 2-[5-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1377】

A. (2-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノール

【1378】

【化396】



20

【1379】

実施例123のパートAの調製手順に従い、2-フルオロ-4-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.34 (3H, s), 4.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m)。

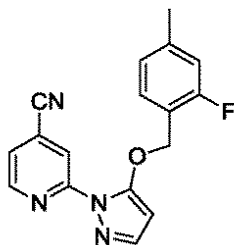
【1380】

B. 2-[5-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

30

【1381】

【化397】



40

【1382】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.01 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Cal

50

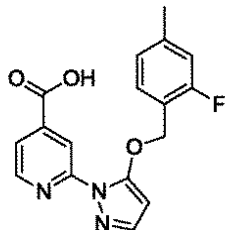
c' d f o r $C_{17}H_{13}FN_4O$, 309; F o u n d, 309。

【1383】

C. 2- [5- [(2-フルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1384】

【化398】



10

【1385】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2- [5- [(2-フルオロ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.31 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H] Cal c' d f o r $C_{17}H_{14}FN_3O_3$, 328; F o u n d, 328。

20

【1386】

実施例132: 2- [5- [(2, 4-ジメチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

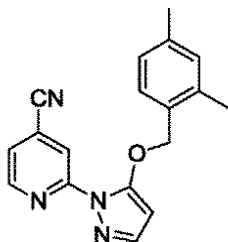
【1387】

A. 2- [5- [(2, 4-ジメチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

30

【1388】

【化399】



【1389】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2, 4-ジメチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H] Cal c' d f o r $C_{18}H_{16}N_4O$, 305; F o u n d, 305。

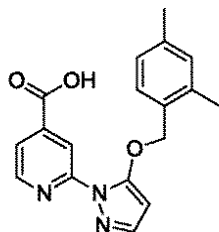
40

【1390】

B. 2- [5- [(2, 4-ジメチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1391】

【化 4 0 0】



【1 3 9 2】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[[5-[(2,4-ジメチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.83 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇N₃O₃, 324; Found, 324。

【1 3 9 3】

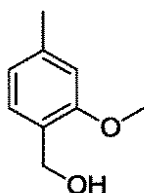
実施例 133: 2-[[5-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 3 9 4】

A. (2-メトキシ-4-メチルフェニル)メタノール

【1 3 9 5】

【化 4 0 1】



【1 3 9 6】

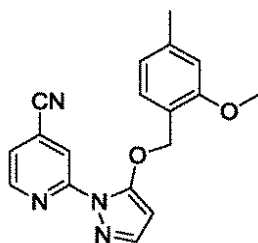
実施例 123 のパート A の調製手順に従い、2-メトキシ-4-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.7 Hz)。

【1 3 9 7】

B. 2-[[5-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 3 9 8】

【化 4 0 2】



10

20

30

40

50

【1399】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.37 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.4 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆N₄O₂, 321, Found, 321。

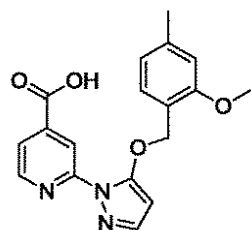
10

【1400】

C. 2-[5-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1401】

【化403】



20

【1402】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₇N₃O₄, 340; Found, 340。

30

【1403】

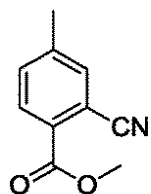
実施例134: 2-[5-[(2-シアノ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1404】

A. メチル2-シアノ-4-メチルベンゾアート

【1405】

【化404】



40

【1406】

実施例126のパートCの調製手順に従い、メチル2-ブロモ-4-メチルベンゾアートから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

50

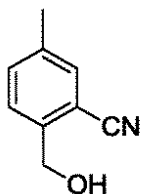
2.45 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.60 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 6.0 Hz)。

【1407】

B. 2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンズニトリル

【1408】

【化405】



10

【1409】

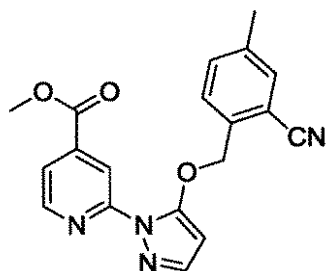
実施例125のパートAの調製手順に従い、メチル2-シアノ-4-メチルベンズエートから表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.44 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, s)。

【1410】

C. メチル2-[5-[(2-シアノ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート

【1411】

【化406】



30

【1412】

実施例125のパートBの調製手順に従い、メチル2-(5-ヒドロキシピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボキシラート(調製物6)と2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルベンズニトリルから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.40 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆N₄O₃, 349, Found, 349。

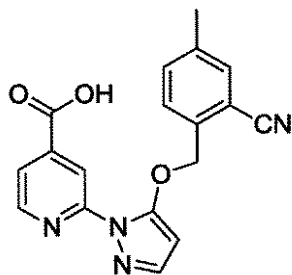
40

【1413】

D. 2-[5-[(2-シアノ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1414】

【化 4 0 7】



【1 4 1 5】

10

実施例 1 2 5 のパート C の調製手順に従い、メチル 2- [5- [(2-シアノ-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシレートから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄N₄O₃, 335, Found, 335。

20

【1 4 1 6】

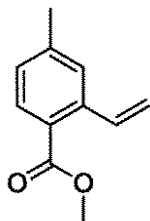
実施例 1 3 5: 2- [5- [(2-エチル-4-メチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1 4 1 7】

A. メチル 2-エチニル-4-メチルベンゾアート

【1 4 1 8】

【化 4 0 8】



30

【1 4 1 9】

n-PrOH (11 mL) 中のメチル 2-ブロモ-4-メチルベンゾアート (1.06 g, 4.63 mmol)、ビニルトリフルオロボレートカリウム塩 (vinyl trifluoroborate potassium salt) (621 mg, 4.63 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (203 mg, 0.28 mmol)、及び TEA (1.40 g, 13.89 mmol) の混合物を、窒素でパージし、2 時間 100 °C に加熱した。その後、混合物を室温に冷却して濾過し、濾液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、500 mg の表題化合物 (60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.33 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.8 Hz), 5.62 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 17.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 17.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

40

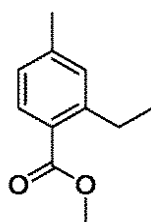
【1 4 2 0】

B. メチル 2-エチル-4-メチルベンゾアート

50

【1421】

【化409】



【1422】

化合物メチル2-エチル-4-メチルベンゾアート(773mg、4.42mmol)、Pd/C(100mg)、及びメタノール(14mL)をフラスコに入れ、続いて混合物をH₂でパージし、室温で一晩攪拌した。その後、混合物を濾過し、濾過したものを濃縮して、表題化合物(646mg、83%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.87 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz)。

10

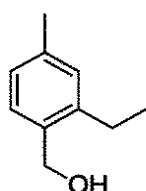
【1423】

C. (2-エチル-4-メチルフェニル)メタノール

【1424】

【化410】

20



【1425】

-50℃に冷却したTHF(6mL)中の化合物メチル2-エチル-4-メチルベンゾアート(646mg、3.65mmol)の溶液に、LiAlH₄(277mg、7.30mmol)を一度に加えた。混合物を1時間、この温度で攪拌した。水(0.3mL)をゆっくり加え、続いてNaOH(aq、10%、0.3mL)と水(0.9mL)を加え、結果として生じる混合物を濾過し、THFで洗浄し、濾液を濃縮して、518mgの表題化合物(95%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.67 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

30

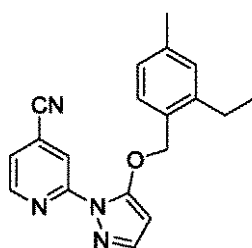
【1426】

D. 2-[5-[(2-エチル-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

40

【1427】

【化411】



50

【1428】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-エチル-4-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.68 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.79 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.96-7.97 (1H, s), 8.66 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 5.2 Hz)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, 319; Found, 319。

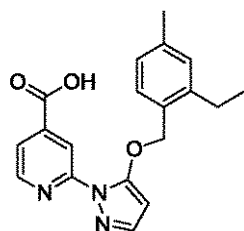
10

【1429】

E. 2-[5-[(2-エチル-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1430】

【化412】



20

【1431】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(2-エチル-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.64 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 5.2 Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 5.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, 338; Found, 338。

30

【1432】

実施例136: 2-[5-[[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

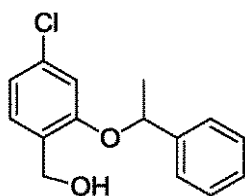
40

【1433】

A. [4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メタノール

【1434】

【化413】



50

【1435】

5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノール(787mg、4.96mmol)、(ブromoエチル)ベンゼン(1.01g、5.46mmol)、 K_2CO_3 (1.37g、9.93mmol)、及びDMF(8mL)を、フラスコに入れ、一晚100℃に加熱した。氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出し、有機相を水で2回、そしてブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。その後、溶媒を除去し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、1.0gの表題化合物(77%)を得た。

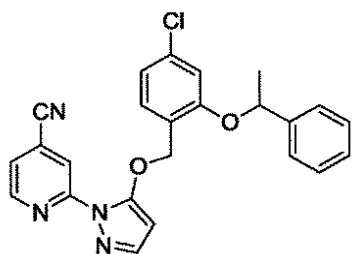
【1436】

B. 2-[5-[[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

10

【1437】

【化414】



20

【1438】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{19}ClN_4O_2$, 431; Found, 431。

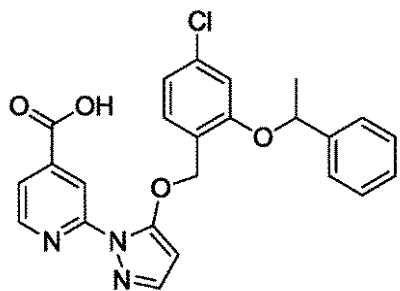
【1439】

C. 2-[5-[[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1440】

【化415】

30



【1441】

40

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.25-5.33 (2H, m), 5.57-5.63 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.21-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74-7.56 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 1.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $C_{24}H_{20}ClN_3O_4$, 450;

50

Found, 450.

【1442】

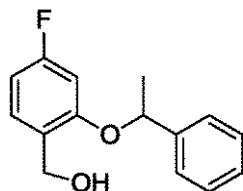
実施例137: 2-[5-[[4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1443】

A. [4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メタノール

【1444】

【化416】



10

【1445】

実施例136のパートAの調製手順に従い、5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)フェノールと(ブロモエチル)ベンゼンから、表題化合物を調製した。

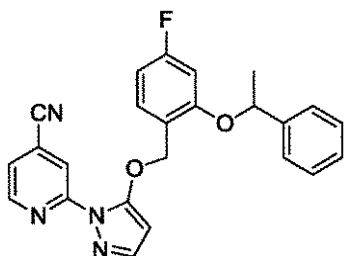
【1446】

B. 2-[5-[[4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

20

【1447】

【化417】



30

【1448】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₁₉FN₄O₂, 415; Found, 415.

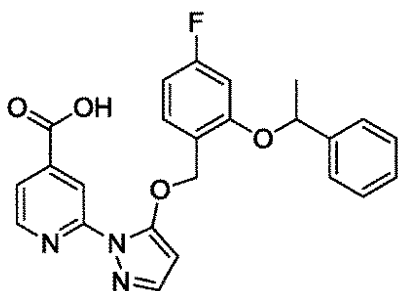
【1449】

C. 2-[5-[[4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1450】

【化418】

40



【1451】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[[4-フルオロ-2-(1-フ

50

エニルエトキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニ
 トリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.24-5.32 (2H, m), 5.53-5.60 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.21-7.34 (5H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.60-7.62 (1H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.1 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₄H₂₀FN₃O₄, 434; Found, 434。

10

【1452】

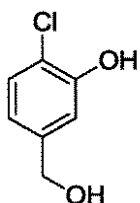
実施例138: 2-[5-[4-クロロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1453】

A. 2-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノール

【1454】

【化419】



20

【1455】

実施例123のパートAの調製手順に従い、4-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.18 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.70-6.73 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.03 (1H, s)。

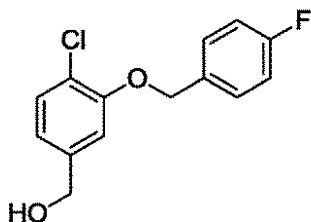
30

【1456】

B. [4-クロロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メタノール

【1457】

【化420】



40

【1458】

実施例117のパートAの調製手順に従い、2-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノールと4-(ブROMOMETHYL)-1-フルオロベンゼンから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.65 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 6.88-6.90 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43-7.46 (2H, m)

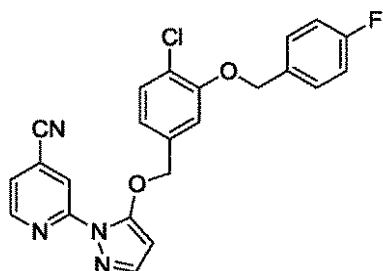
【1459】

50

C. 2- [5- [[4-クロロ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【1460】

【化421】



10

【1461】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2- (5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボニトリルと [4-クロロ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.10 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.03-7.07 (3H, m), 7.39-7.43 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₆ClFN₄O₂, 435; Found, 435。

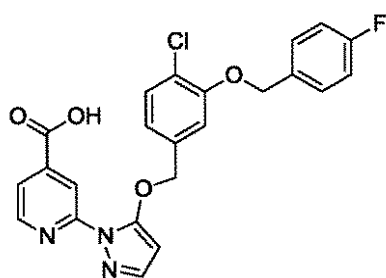
20

【1462】

D. 2- [5- [[4-クロロ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1463】

【化422】



30

【1464】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2- [5- [[4-クロロ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.18 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.04-7.07 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51-7.54 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₇ClFN₃O₄, 454; Found, 454。

40

【1465】

実施例139: 2- [5- [[4-フルオロ-3- [(4-フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

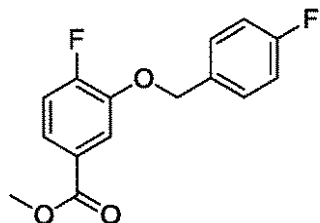
50

【1466】

A. メチル 4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ベンゾアート

【1467】

【化423】



10

【1468】

メチル 4-フルオロ-3-ヒドロキシベンゾアート (519 mg、3.05 mmol)、4-(ブロモメチル)-1-フルオロベンゼン (577 mg、3.05 mmol)、 K_2CO_3 (843 mg、6.10 mmol)、及びエタノール (10 mL) をフラスコに入れる。その後、混合物を一晩、室温で攪拌した。0℃で水を反応混合物に加え、濾過し、固体を乾燥し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、571 mg の表題化合物 (67%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.90 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.06–7.15 (3H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.63–7.67 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz)。

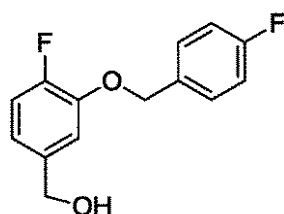
20

【1469】

B. [4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メタノール

【1470】

【化424】



30

【1471】

−50℃に冷却した THF (6 mL) 中のメチル 4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]ベンゾアート (571 mg、2.05 mmol) の溶液に、LiAlH₄ 溶液 (4.6 mL、4.11 mmol、THF 中で 1.0 M) を滴下で加えた。そこへ、混合物を 1 時間、この温度で攪拌した。水 (0.2 mL) をゆっくり加え、続いて NaOH (aq、10%、0.2 mL) と水 (0.6 mL) を加え、結果として生じる混合物を濾過し、THF で洗浄し、濾液を濃縮して、444 mg の表題化合物 (86%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.67 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.87–6.91 (1H, m), 7.04–7.09 (4H, m), 7.40–7.43 (2H, m)。

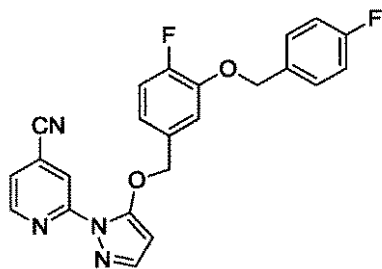
40

【1472】

C. 2-[5-[[4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1473】

【化 4 2 5】



【1 4 7 4】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-((5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.09 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.98-7.13 (5H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.56 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₁₆F₂N₄O₂, 419; Found, 419。

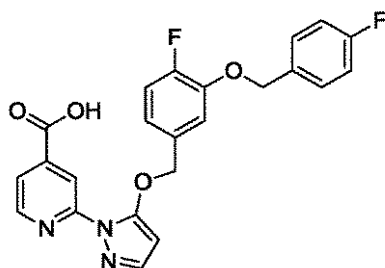
【1 4 7 5】

D. 2-[[5-[[4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

20

【1 4 7 6】

【化 4 2 6】



30

【1 4 7 7】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[[5-[[4-フルオロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.13 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.98 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.60 (1H, s)。

40

【1 4 7 8】

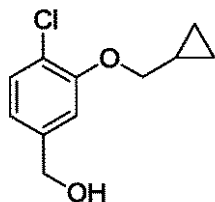
実施例 140: 2-[[5-[[4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 4 7 9】

A. [4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノール

【1 4 8 0】

【化 4 2 7】



【1 4 8 1】

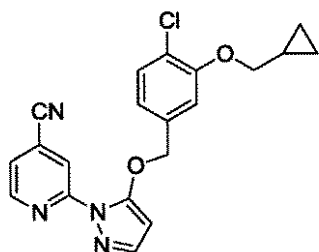
実施例 1 1 1 のパート A の調製手順に従い、2-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)フェノールとブromoシクロプロピルメタノールから、表題化合物をした。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.36–0.40 (2H, m), 0.62–0.67 (2H, m), 1.29–1.33 (1H, m), 1.76 (1H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.64 (2H, s), 6.84–6.86 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

【1 4 8 2】

B. 2-[5-[[4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル] メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 4 8 3】

【化 4 2 8】



【1 4 8 4】

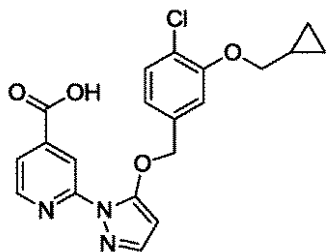
実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと [4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.36–0.40 (2H, m), 0.62–0.67 (2H, m), 1.25–1.32 (1H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.18 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz)。
[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₇ClN₄O₂, 381; Found, 381。

【1 4 8 5】

C. 2-[5-[[4-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル] メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 4 8 6】

【化 4 2 9】



【1 4 8 7】

10

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [[4-クロロ-3- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.30-0.34 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.19-1.25 (1H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₈ClN₃O₄, 400; Found, 400。

20

【1 4 8 8】

実施例 141: 2- [5- [[4-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

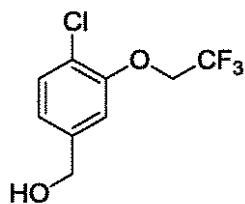
【1 4 8 9】

A. [4-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] メタノール

【1 4 9 0】

【化 4 3 0】

30



【1 4 9 1】

2, 2, 2-トリフルオロエチル 4-メチルベンゼンスルフォナート (1.34 g、5.28 mmol)、2-クロロ-5- (ヒドロキシメチル) フェノール (837 mg、5.28 mmol)、K₂CO₃ (1.46 g、10.56 mmol)、及び DMF (9 mL) の混合物を一晩、100 °C に加熱した。その後、混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を水で 2 回、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して残留物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフによって精製し、表題化合物 (903 mg、75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.42 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

40

【1 4 9 2】

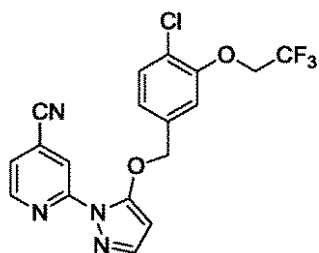
B. 2- [5- [[4-クロロ-3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル

50

] メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【1493】

【化431】



10

【1494】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと[4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.41 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₂ClF₃N₄O₂, 409; Found, 409。

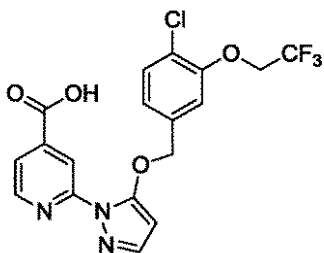
20

【1495】

C. 2-[5-[[4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1496】

【化432】



30

【1497】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[[4-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.81-4.87 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₄, 428; Found, 428。

40

【1498】

実施例142: 2-[5-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

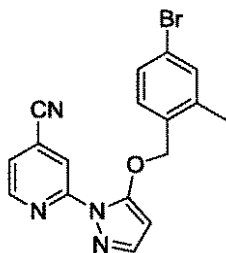
【1499】

50

2-[5-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1500】

【化433】



10

【1501】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-ブロモ-3-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃BrN₄O, 369; Found, 369。

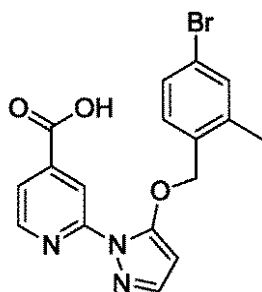
【1502】

B. 2-[5-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

20

【1503】

【化434】



30

【1504】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.39-7.45 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄BrN₃O₃, 388; Found, 388。

【1505】

40

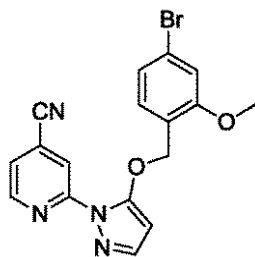
実施例143: 2-[5-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1506】

A. 2-[5-[(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1507】

【化 4 3 5】



【1508】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-〔5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルと(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, t, J = 0.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃BrN₄O₂, 385; Found, 385。

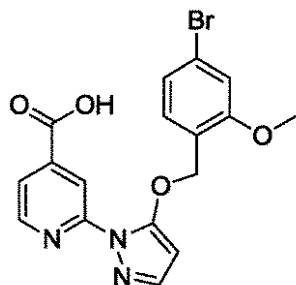
20

【1509】

B. 2-〔5-〔(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1510】

【化 4 3 6】



30

【1511】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.83 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄IN₃O₄, 404; Found, 404。

40

【1512】

実施例 144: 2-〔5-〔(4-ヨード-2-メチルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

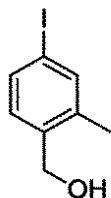
【1513】

A. (4-ヨード-2-メチルフェニル)メタノール

【1514】

50

【化 4 3 7】



【1 5 1 5】

実施例 1 2 3 のパート A の調製手順に従い、4-ヨード-2-メチル安息香酸から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.09–7.11 (1H, m), 7.53–7.54 (2H, m)。

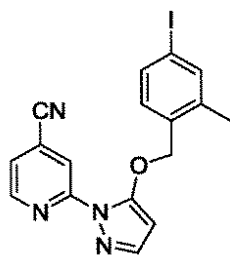
10

【1 5 1 6】

B. 2-[5-[(4-ヨード-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 5 1 7】

【化 4 3 8】



20

【1 5 1 8】

実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-ヨード-2-メチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.76 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 5.2 Hz), 7.55–7.59 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)。[M+H] Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O}$, 417; Found, 417。

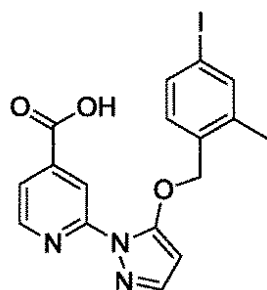
30

【1 5 1 9】

C. 2-[5-[(4-ヨード-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 5 2 0】

【化 4 3 9】



40

【1 5 2 1】

実施例 2 8 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(4-ヨード-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物

50

を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.30 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.06 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56–7.61 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。[M+H] $^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}_3$, 436; Found, 436。

【1522】

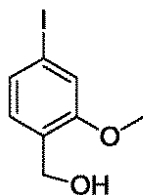
実施例145: 2-[5-[(4-ヨード-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1523】

A. (4-ヨード-2-メトキシフェニル)メタノール

【1524】

【化440】



【1525】

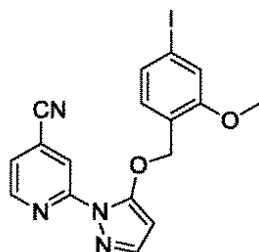
THF中のメチル4-ヨード-2-メトキシベンゾアート(840mg、2.88mmol)の溶液を、窒素でパージし、 -78°C に冷却した。DIBALH(6mL、5.75mmol、トルエン中で1M)をゆっくり加えた。その後、混合物を2時間、同じ温度で攪拌した。飽和水性 NH_4Cl 溶液を加え、続いて酢酸エチルで2回抽出した。その後、有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を除去し、結果として生じる残留物をフラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、237mgの表題化合物(31%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.17 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【1526】

B. 2-[5-[(4-ヨード-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1527】

【化441】



【1528】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-ヨード-2-メトキシフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.88 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J

10

20

30

40

50

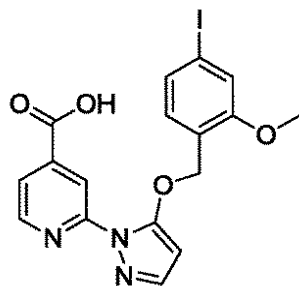
= 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, t, J = 1.2 Hz), 8.70 (1H, d, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₃IN₄O₂, 433; Found, 433。

【1529】

C. 2-[5-[(4-ヨード-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1530】

【化442】



【1531】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-ヨード-2-メトキシフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.82 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33-7.35 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄IN₃O₄, 451; Found, 451。

【1532】

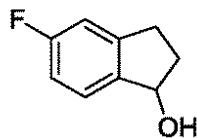
実施例146: 2-[5-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1533】

A. 5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【1534】

【化443】



【1535】

5-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン (486 mg, 3.22 mmol)、メタノール (8 mL)、及びジクロロメタン (4 mL) をフラスコに入れ、混合物を 0℃ に冷却し、NaBH₄ (119 mg, 3.22 mmol) を一度に加えた。反応混合物を 15 分間 0℃ で攪拌し、室温まで暖め、30 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、ブラインで有機相を洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、表題化合物 (488 mg, 100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.02 (1H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 5.20 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m)。

10

20

30

40

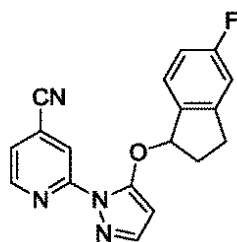
50

【1536】

B. 2-[5-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1537】

【化444】



10

【1538】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.39-2.46 (1H, m), 2.59-2.64 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 5.72-5.75 (1H, m), 5.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₃FN₄O, 321; Found, 321。

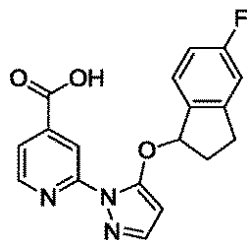
20

【1539】

C. 2-[5-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1540】

【化445】



30

【1541】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (800 MHz, CD₃OD-d₄): δ 2.38-2.45 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 6.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 18.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 17.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 9.6 Hz)

40

50

。 [M+H] Calcd for $C_{18}H_{14}FN_3O_3$, 340; Found, 340。

【1542】

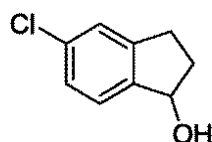
実施例147: 2-[5-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1543】

A. 5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【1544】

【化446】



10

【1545】

実施例146のパートAの調製手順に従い、5-クロロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オンから表題化合物を調製した。

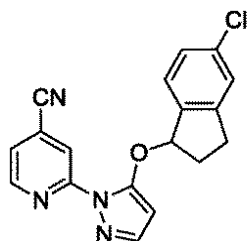
【1546】

B. 2-[5-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

20

【1547】

【化447】



【1548】

30

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36-2.44 (1H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 5.73-5.75 (1H, m), 5.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 4.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz)。 [M+H] Calcd for $C_{18}H_{13}ClN_4O$, 337; Found, 337。

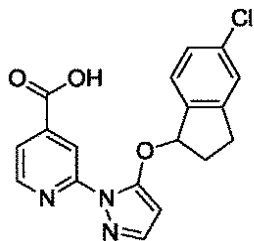
40

【1549】

C. 2-[5-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1550】

【化 4 4 8】



【1 5 5 1】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ 2.35-2.43 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.11 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₄ClN₃O₃, 356; Found, 356。

【1 5 5 2】

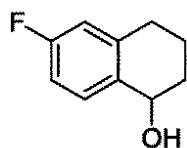
実施例 148: 2-[5-[(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 5 5 3】

A. 6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

【1 5 5 4】

【化 4 4 9】



【1 5 5 5】

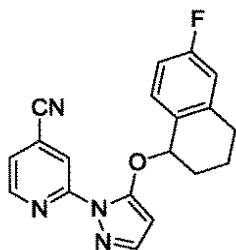
実施例 146 のパート A の調製手順に従い、6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69-2.01 (4H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 4.85 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.4 Hz)。

【1 5 5 6】

B. 2-[5-[(6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 5 5 7】

【化 4 5 0】



【1 5 5 8】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-〔5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルと 6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.82-1.88 (1H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.74-2.94 (2H, m), 5.35 (1H, t, J = 4.0 Hz), 5.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₅FN₄O, 335; Found, 335。

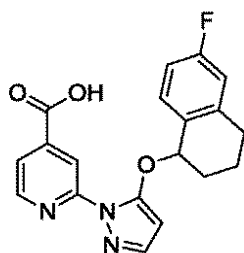
20

【1 5 5 9】

C. 2-〔5-〔(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 5 6 0】

【化 4 5 1】



30

【1 5 6 1】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)オキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ 1.71-1.76 (1H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.63-2.77 (2H, m), 5.36-5.37 (1H, m), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.72-6.77 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆FN₃O₃, 354; Found, 354。

40

【1 5 6 2】

実施例 149: 2-〔5-〔(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

50

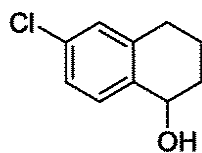
－１－イル）オキシ］ピラゾール－１－イル］ピリジン－４－カルボン酸

【１５６３】

A. ６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－オール

【１５６４】

【化４５２】



10

【１５６５】

実施例１４６のパートＡの調製手順に従い、６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレン－１－オンから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 (1H, d, J = 5.6 Hz), 1.75–2.01 (3H, m), 2.67–2.82 (2H, m), 4.74 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

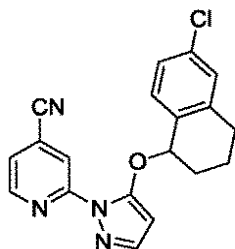
【１５６６】

B. ２－〔５－〔（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）オキシ］ピラゾール－１－イル］ピリジン－４－カルボニトリル

20

【１５６７】

【化４５３】



30

【１５６８】

実施例３９のパートＣの調製手順に従い、２－（５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリジン－４－カルボニトリルと６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－オールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₅ClN₄O, 351; Found, 351。

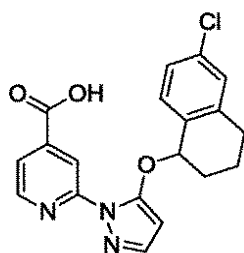
【１５６９】

C. ２－〔５－〔（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）オキシ］ピラゾール－１－イル］ピリジン－４－カルボン酸

【１５７０】

40

【化４５４】



【１５７１】

50

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) オキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ 1.80-1.87 (1H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.69-2.89 (2H, m), 5.43-5.45 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12-7.13 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₁₆ClN₃O₃, 370; Found, 370。

【1572】

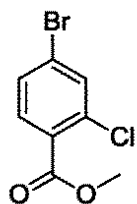
実施例 150: 2- [5- [(2-クロロ-4-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1573】

A. メチル 4-ブロモ-2-クロロベンゾアート

【1574】

【化 455】



【1575】

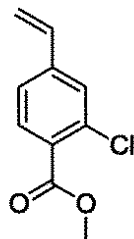
0℃に冷却したメタノール (60 mL) 中の 4-ブロモ-2-クロロ安息香酸 (6.11 g、25.94 mmol) の混合物に、SOCl₂ (6.17 g、51.89 mmol) を滴下で加えた。反応混合物を 0℃で 15 分間、そして 70℃で 3 時間攪拌した。続いて、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を除去した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、5.52 g の表題化合物 (85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz)。

【1576】

B. メチル 2-クロロ-4-エチニルベンゾアート

【1577】

【化 456】



【1578】

実施例 135 のパート A の調製手順に従い、4-ブロモ-2-クロロベンゾアートとビニルトリフルオロボレートカリウム塩から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (3H, s), 5.41 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.85 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 11.2 Hz, 17.6 Hz),

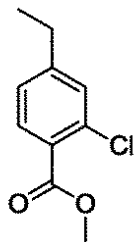
7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (1H, s),
7.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

【1579】

C. メチル 2-クロロ-4-エチルベンゾアート

【1580】

【化457】



10

【1581】

メチル 2-クロロ-4-エチルベンゾアート (437 mg、2.23 mmol)、 BaSO_4/Pd (100 mg、5%)、及び酢酸エチル (9 mL) をフラスコに入れ、続いて混合物を H_2 でパージし、室温で4時間攪拌した。その後、反応混合物を濾過して濃縮し、424 mg の表題化合物 (96%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

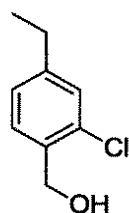
20

【1582】

D. (2-クロロ-4-エチルフェニル) メタノール

【1583】

【化458】



30

【1584】

実施例 135 のパート C の調製手順に従い、メチル 2-クロロ-4-エチルベンゾアートから表題化合物を調製した。未精製の生成物を、精製することなく次の工程で使用した。

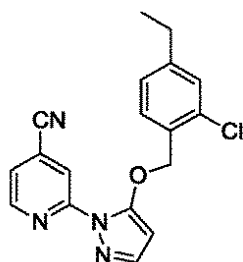
【1585】

E. 2-[5-[(2-クロロ-4-エチルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

40

【1586】

【化459】



50

【1587】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-クロロ-4-エチルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.30 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅ClN₄O, 339; Found, 339。

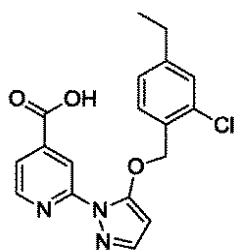
10

【1588】

F. 2-[5-[(2-クロロ-4-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1589】

【化460】



20

【1590】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(2-クロロ-4-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.29 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Found, 358。

30

【1591】

実施例151: 2-[5-[(4-エチル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

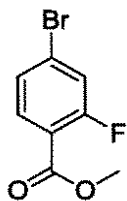
40

【1592】

A. メチル4-ブロモ-2-フルオロベンゾアート

【1593】

【化 4 6 1】



【1 5 9 4】

実施例 1 5 0 のパート A の調製手順に従い、4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸から表題化合物を調製した。未精製の生成物を、精製することなく次の工程で使用した。

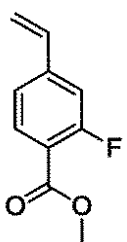
10

【1 5 9 5】

B. メチル 4-エテニル-2-フルオロベンゾアート

【1 5 9 6】

【化 4 6 2】



20

【1 5 9 7】

実施例 1 3 5 のパート A の調製手順に従い、4-ブロモ-2-フルオロベンゾアートとビニルトリフルオロボレートカリウム塩から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (3H, s), 5.43 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 11.1$ Hz, 17.4 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 0.9$ Hz, 7.8 Hz), 7.89 (1H, t, $J = 8.1$ Hz)。

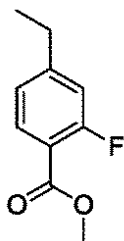
30

【1 5 9 8】

C. メチル 4-エチル-2-フルオロベンゾアート

【1 5 9 9】

【化 4 6 3】



40

【1 6 0 0】

実施例 1 5 0 のパート C の調製手順に従い、メチル 4-エテニル-2-フルオロベンゾアートから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.68 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (3H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.82-7.86 (1H, m)。

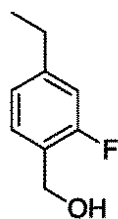
【1 6 0 1】

D. (4-エチル-2-フルオロフェニル) メタノール

50

【1602】

【化464】



【1603】

10

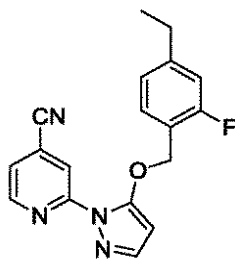
実施例135のパートCの調製手順に従い、メチル4-エチル-2-フルオロベンゾア-ートから表題化合物を調製した。未精製の生成物を、精製することなく次の工程で使用した。

【1604】

E. 2-[5-[(4-エチル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1605】

【化465】



20

【1606】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-エチル-2-フルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.00-8.01 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₅FN₄O, 323; Found, 323。

30

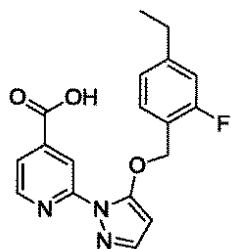
【1607】

40

F. 2-[5-[(4-エチル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1608】

【化 4 6 6】



【1 6 0 9】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2- [5- [(4-エチル-2-フルオロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.27 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06–7.10 (2H, m), 7.47–7.51 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.65–8.67 (1H, m)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Found, 342。

【1 6 1 0】

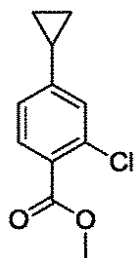
実施例 152: 2- [5- [(2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 1 1】

A. メチル 2-クロロ-4-シクロプロピルベンゾアート

【1 6 1 2】

【化 4 6 7】



【1 6 1 3】

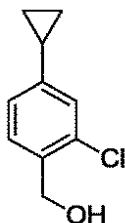
メチル 4-ブロモ-2-クロロベンゾアート (1.50 g, 6.01 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (931 mg, 10.82 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (347 mg, 0.30 mmol)、K₃PO₄ (1.82 g, 18.04 mmol)、トルエン (15 mL)、及び水 (15 mL) をフラスコに入れ、続いて混合物を窒素でパージし、一晚 110 °C に加熱した。その後、混合物を室温に冷却して濾過し、濾液を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、800 mg の表題化合物 (63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73–0.77 (2H, m), 0.98–1.07 (2H, m), 1.85–1.90 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

【1 6 1 4】

B. (2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル) メタノール

【1 6 1 5】

【化 4 6 8】



【1 6 1 6】

実施例 1 3 5 のパート C の調製手順に従い、メチル 2-クロロ-4-シクロプロピルベンゾアートから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.65–0.70 (2H, m), 0.95–1.00 (2H, m), 1.83–1.90 (1H, m), 1.96 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.72 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

10

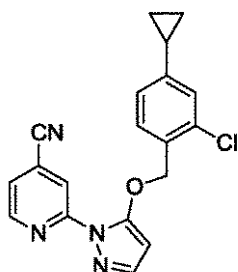
【1 6 1 7】

C. 2-[5-[(2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 6 1 8】

20

【化 4 6 9】



【1 6 1 9】

30

実施例 3 9 のパート C の調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₉H₁₅ClN₄O, 351; Found, 351。

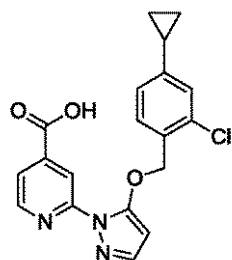
【1 6 2 0】

D. 2-[5-[(2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 2 1】

【化 4 7 0】

40



【1 6 2 2】

実施例 2 8 のパート E の調製手順に従い、2-[5-[(2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表

50

題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.69–0.73 (2H, m), 0.94–0.99 (2H, m), 1.90–1.97 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 370; Found, 370。

【1623】

10

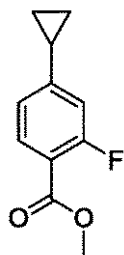
実施例153: 2-[5-[(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1624】

A. メチル 4-シクロプロピル-2-フルオロベンゾアート

【1625】

【化471】



20

【1626】

実施例152のパートAの調製手順に従い、4-ブロモ-2-フルオロベンゾアートとシクロプロピルボロン酸から表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.74–0.78 (2H, m), 1.04–1.09 (2H, m), 1.87–1.94 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.75–6.79 (1H, m), 6.86–6.89 (1H, m), 7.79–7.82 (1H, m)。

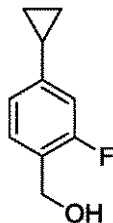
30

【1627】

B. (4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)メタノール

【1628】

【化472】



40

【1629】

実施例135のパートCの調製手順に従い、メチル 4-シクロプロピル-2-フルオロベンゾアートから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.66–0.70 (2H, m), 0.95–1.00 (2H, m), 1.77 (1H, t, J = 6.0 Hz), 1.84–1.91 (1H, m), 4.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.71–6.75 (1H, m), 6.85–6.87 (1H, m), 7.24–7.28 (1H, m)。

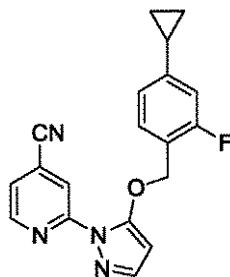
50

【1630】

C. 2- [5- [(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【1631】

【化473】



10

【1632】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (800 MHz, CDCl₃): δ 0.68-0.73 (2H, m), 0.99-1.04 (2H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 23.2 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 16.0 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 9.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.00 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 9.6 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₅FN₄O, 335; Found, 335。

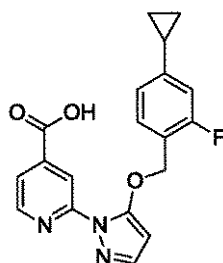
20

【1633】

D. 2- [5- [(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

【1634】

【化474】



30

【1635】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) メトキシ] ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.69-0.73 (2H, m), 0.95-0.99 (2H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.64-8.65 (1H, m)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆FN₃O₃, 354; Found, 354。

40

50

【1636】

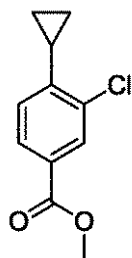
実施例154：2-[5-[(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1637】

A. メチル3-クロロ-4-シクロプロピルベンゾアート

【1638】

【化475】



10

【1639】

実施例152のパートAの調製手順に従い、4-ブロモ-3-クロロベンゾアートとシクロプロピルボロン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73-0.77 (2H, m), 1.07-1.12 (2H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.6 Hz)。

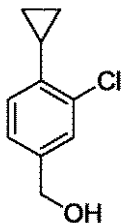
20

【1640】

B. (3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メタノール

【1641】

【化476】



30

【1642】

実施例135のパートCの調製手順に従い、メチル3-クロロ-4-シクロプロピルベンゾアートから表題化合物を調製した。未精製の生成物を、更に精製することなく次の工程で使用した。

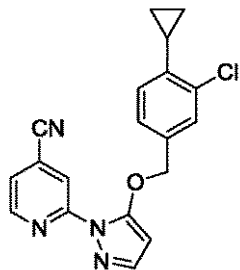
【1643】

C. 2-[5-[(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

40

【1644】

【化 4 7 7】



【1 6 4 5】

10

実施例 39 のパート C の調製手順に従い、2-〔5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルと〔3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル〕メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.68-0.71 (2H, m), 1.01-1.06 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₅ClN₄O, 351; Found, 351。

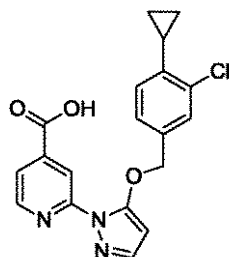
20

【1 6 4 6】

D. 2-〔5-〔(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 4 7】

【化 4 7 8】



30

【1 6 4 8】

実施例 28 のパート E の調製手順に従い、2-〔5-〔(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.66-0.75 (2H, m), 0.95-1.07 (2H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 17.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.8 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₁₆ClN₃O₃, 370; Found, 370。

40

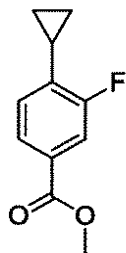
【1 6 4 9】

実施例 155: 2-〔5-〔(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メトキシ〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 5 0】

50

A. メチル 4-シクロプロピル-3-フルオロベンゾアート
 【1651】
 【化479】



10

【1652】

実施例152のパートAの調製手順に従い、4-ブロモ-3-フルオロベンゾアートとシクロプロピルボロン酸から表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77-0.81 (2H, m), 1.04-1.09 (2H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.88-6.92 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m)。

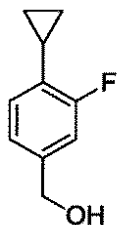
【1653】

B. (4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル) メタノール

20

【1654】

【化480】



【1655】

30

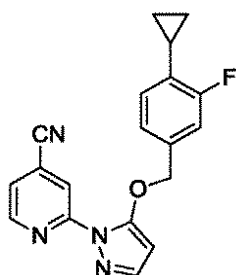
実施例135のパートCの調製手順に従い、メチル 4-シクロプロピル-3-フルオロベンゾアートから表題化合物を調製した。未精製の生成物を、更に精製することなく次の工程で使用した。

【1656】

C. 2-[5-[(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1657】

【化481】



40

【1658】

実施例39のパートCの調製手順に従い、2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボニトリルと(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メタノールから、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD

50

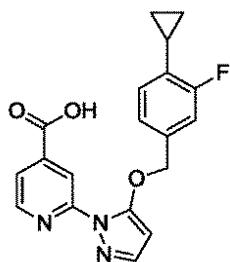
C_{13}) : δ 0.71–0.75 (2H, m), 0.96–1.02 (2H, m), 2.06–2.10 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.72 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.88–6.92 (1H, m), 7.07–7.10 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 5.2 Hz), 7.55 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 5.2$ Hz)。 [M+H] Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$, 335; Found, 335。

【1659】

D. 2-[5-[(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸 10

【1660】

【化482】



20

【1661】

実施例28のパートEの調製手順に従い、2-[5-[(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.69–0.73 (2H, m), 0.94–0.99 (2H, m), 1.98–2.04 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.99 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.98–7.01 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 11.6 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, dd, $J = 0.4$ Hz, 4.8 Hz)。 [M+H] Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$, 354; Found, 354。 30

【1662】

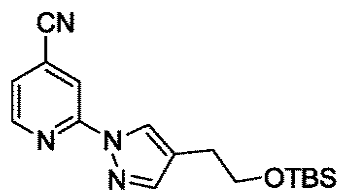
実施例156：2-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1663】

A. 2-[4-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル 40

【1664】

【化483】



【1665】

NMP (30 mL) 中の2-クロロピリジン-4-カルボニトリル (1.38 g、10 50

mmol)、tert-ブチルジメチル[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エトキシ]シラン(2.481g、11mmol)の混合物を、150℃で5時間攪拌した。その後、反応混合物を室温に冷却して水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を集めて、水で2回、そしてブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。その後、有機抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフによって精製して、表題化合物(1.2g、36%)を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₇H₂₄N₄O₃Si, 329; Found, 329。

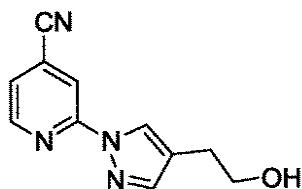
【1666】

B. 2-[4-[(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

10

【1667】

【化484】



【1668】

0℃で、THF(15mL)中の2-[4-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル(1.2g、3.6mmol)の溶液に、3N HCl(5mL)を加えた。その後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。0℃に冷却し、酢酸エチル、水を加え、NaHCO₃で酸性化してpH=8とした。その後、混合物を酢酸エチルで抽出し、濃縮して、表題化合物(700mg、91%)を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₁H₁₀N₄O, 215; Found, 215。

20

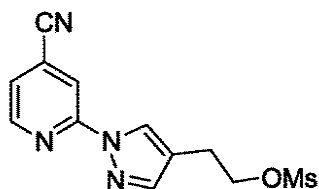
【1669】

C. 2-[1-(4-シアノピリジン-2-イル)ピラゾール-4-イル]エチルメタンスルフォナート

【1670】

30

【化485】



【1671】

DCM(15mL)中の2-[4-(2-ヒドロキシーエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル(700mg、3.3mmol)、Et₃N(670mg、6.6mmol)の混合物に、0℃でMeSO₂Cl(410mg、3.6mmol)を加え、続いて混合物を室温で2時間攪拌し、水を加え、DCMで抽出し、濃縮して、表題化合物(830mg、87%)を得た。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₂H₁₂N₄O₃S, 293; Found, 293。

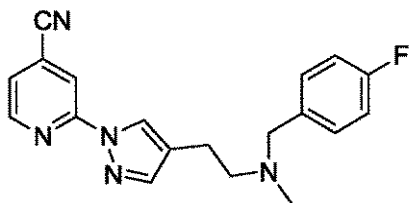
40

【1672】

D. 2-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1673】

【化 4 8 6】



【1 6 7 4】

室温で、ACN（30 mL）中の2-〔1-（4-シアノピリジン-2-イル）ピラゾール-4-イル〕エチルメタンスルホナート（476 mg、1.6 mmol）と（4-フルオロ（f l o u r o）-ベンジル）-メチル-アミン（444 mg、3.2 mmol）の混合物に、 K_2CO_3 （4.5 g、32 mmol）とKI（1.0 g、6.2 mmol）を加えた。反応混合物を80℃に加熱し、一晩攪拌した。濾過し、溶媒を除去し、分取HPLCによって精製して、表題化合物（270 mg、50%）を得た。[M+H]
Calcd for $C_{19}H_{18}FN_5$, 336; Found, 336。

10

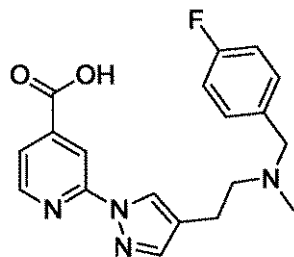
【1 6 7 5】

E. 2-〔4-〔2-〔（4-フルオロフェニル）メチル-メチルアミノ〕エチル〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 7 6】

20

【化 4 8 7】



【1 6 7 7】

30

2-〔4-〔2-〔（4-フルオロフェニル）メチル-メチルアミノ〕エチル〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル（270 mg、0.8 mmol）、NaOH水溶液（5M、0.5 mL）、及びエタノール（10 mL）をフラスコに入れ、続いて混合物を30分間、還流に加熱し、氷水槽中で冷却し、pHを3～4に調整し、濾過し、固体を集め、乾燥して、表題化合物（226 mg、80%）を得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）: 2.70（3H, s）, 3.01-3.06（2H, m）, 3.25-3.27（1H, m）, 3.31-3.39（1H, m）, 4.26-4.30（1H, m）, 4.44-4.48（1H, m）, 7.29-7.34（2H, m）, 7.64-7.68（2H, m）, 7.74-7.76（1H, m）, 7.81（1H, s）, 8.28（1H, s）, 8.61（s, 1H）, 8.64（1H, J = 5.2 Hz, d）, 10.49（1H, br）。[M+H]
Calcd for $C_{19}H_{19}FN_4O_2$, 355; Found, 355。

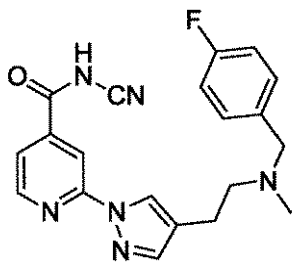
40

【1 6 7 8】

実施例 157：N-シアノ-2-〔4-〔2-〔（4-フルオロフェニル）メチル-メチルアミノ〕エチル〕ピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボキサミド

【1 6 7 9】

【化 4 8 8】



【1 6 8 0】

DMF (3 mL) 中の 2-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸 (70 mg、0.2 mmol)、シアナミド (17 mg、0.4 mmol)、HATU (113 mg、0.3 mmol)、及び DIEA (59 mg、0.6 mmol) の混合物を 3 時間、室温で攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC によって精製して、化合物 (15 mg、20%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.67–2.74 (3H, m), 2.94–2.98 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.43–3.45 (1H, m), 4.26–4.30 (1H, m), 4.44–4.48 (1H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.59–7.61 (2H, m), 7.70–7.71 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.58 (1H, s), 9.56 (1H, br)。[M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₁₉FN₆O, 379; Found, 379。

【1 6 8 1】

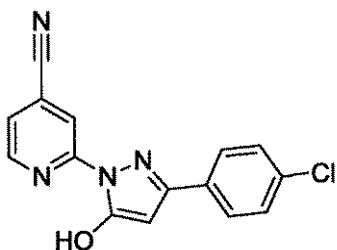
実施例 158: 2-[3-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 8 2】

A. 2-[3-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 6 8 3】

【化 4 8 9】



【1 6 8 4】

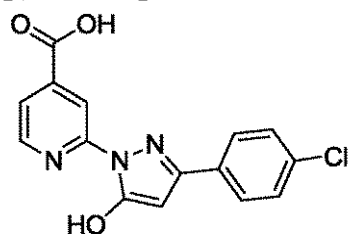
EtOH (15 mL) 中のエチル 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパノア-2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物 2, 296 mg、2.2 mmol) の混合物に、室温で AcOH (2 mL) を加えた。反応混合物を一晩、90 °C で攪拌した。反応が完了した後、混合物を濃縮し、PE/EA (10 mL, V/V = 1/1) で洗浄して、茶色の固体として表題化合物 (500 mg、76%) を得て、それを次の工程で未精製のまま使用した。

【1 6 8 5】

B. 2-[3-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 8 6】

【化 4 9 0】



【1 6 8 7】

EtOH (10 mL) と水 (5 mL) の中の、2-[3-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (250 mg、0.85 mmol) の溶液に、室温で NaOH (168 mg、4.2 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間、90 °C で攪拌した。EtOH を除去し、1 N HCl で酸性化して pH 5 とし、濾過し、酢酸エチル (5 mL) で洗浄し、茶色の固体として表題化合物 (200 mg、75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.20 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 12.20 (1H, brs), 13.96 (1H, brs)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₀ClN₃O₃, 316; Found, 316。

【1 6 8 8】

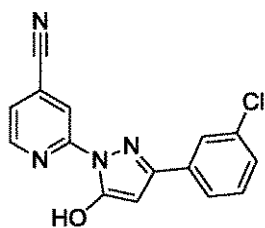
実施例 159: 2-[3-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 8 9】

A. 2-[3-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 6 9 0】

【化 4 9 1】



【1 6 9 1】

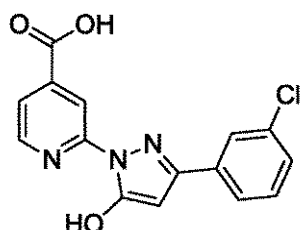
実施例 158 のパート A の調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物 2) とエチル 3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパノアートから、53% の収率で表題化合物を調製した。

【1 6 9 2】

B. 2-[3-(3-クロロフェニル)-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 6 9 3】

【化 4 9 2】



【1 6 9 4】

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2 - [3 - (3 - クロロフェニル) - 5 -
ピラゾール - 1 - イル] ピリジン - 4 - カルボニトリルから、7 5 % の収率で表題化合物
を調製した。¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 6 . 1 8
(1 H , s) , 7 . 4 0 - 7 . 4 9 (2 H , m) , 7 . 7 3 (1 H , d ,
J = 4 . 2 H z) , 7 . 8 3 - 7 . 9 0 (2 H , m) , 8 . 3 3 (1
H , s) , 8 . 5 7 (1 H , d , J = 4 . 8 H z) 。 [M + H] C
a l c ' d f o r C ₁₅ H ₁₀ C l N ₃ O ₃ , 3 1 6 ; F o u n d , 3 1 6 。

【1 6 9 5】

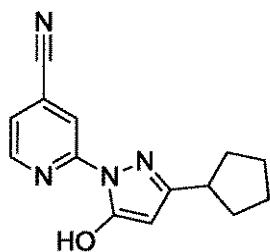
実施例 1 6 0 : 2 - (3 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシピラゾール - 1 - イル) ピ
リジン - 4 - カルボン酸

【1 6 9 6】

A . 2 - (3 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 4
- カルボニトリル

【1 6 9 7】

【化 4 9 3】



【1 6 9 8】

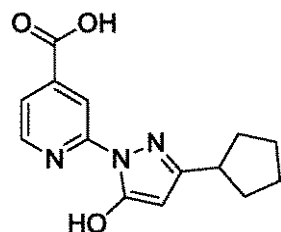
実施例 1 5 8 のパート A の調製手順に従い、2 - ヒドラジニルピリジン - 4 - カルボニ
トリル (調製物 2) とエチル 3 - クロロペンチル - 3 - オキソプロパノアートから、7 2
% の収率で表題化合物を調製した。

【1 6 9 9】

B . 2 - (3 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 4
- カルボン酸

【1 7 0 0】

【化 4 9 4】



【1 7 0 1】

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2 - (3 - クロロフェニル - 5 - ヒドロキ
シピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - カルボニトリルから、7 5 % の収率で表題化合

10

20

30

40

50

物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.71–1.85 (6H, m), 2.11–2.14 (2H, m), 3.04–3.08 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.82 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 274; Found, 274.

【1702】

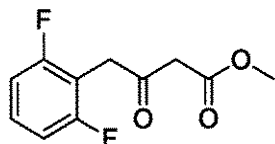
実施例161: 2-[3-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1703】

A. メチル 4-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-オキソブタノアート

【1704】

【化495】



【1705】

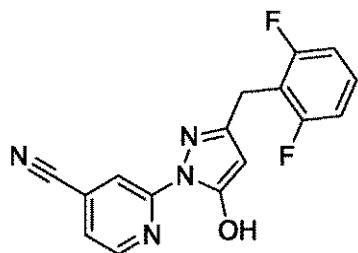
実施例170のパートAの調製手順に従い、2-(2,6-ジフルオロフェニル)酢酸と3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩から、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.56 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.89–6.93 (2H, m), 7.22–7.27 (1H, m).

【1706】

B. 2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1707】

【化496】



【1708】

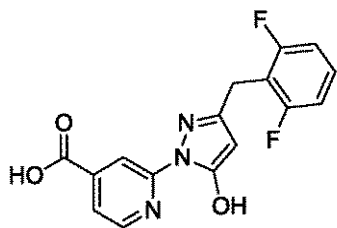
実施例158のパートAの調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル(調製物2)とメチル 4-(2,6-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノアートから、表題化合物を調製した。

【1709】

C. 2-[3-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1710】

【化 4 9 7】



【1 7 1 1】

10

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2-[3-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、26%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆): δ 3.92 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 5.1 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁F₂N₃O₃, 332; Found, 332。

【1 7 1 2】

実施例 1 6 2: 2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

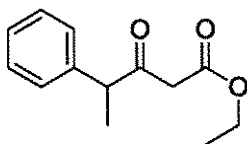
20

【1 7 1 3】

A. エチル 3-オキソ-4-フェニルペンタノアート

【1 7 1 4】

【化 4 9 8】



【1 7 1 5】

DCM (50 mL) 中の 2-フェニルプロパン酸 (5.0 g, 33.3 mmol) の溶液に、氷浴中で (COCl)₂ (8.5 g, 66.7 mmol) と、2 滴の DMF を加えた。反応混合物を 2 時間、室温で攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。DCM (50 mL) 中のピリジン (6 mL) の溶液に、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサネ-4,6-ジオン (5.8 g, 40.0 mmol) を加え、上記の残留物を氷浴に入れた。反応混合物を 2 時間、室温で攪拌した。1N HCl (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、残留物を得た。残留物を EtOH (50 mL) 中で溶解し、続いて 3 時間、還流で攪拌した。溶媒を除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィによって生成した、黄色の油として表題化合物 (3.6 g, 49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.28 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.40 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.89-3.91 (1H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.27-7.36 (3H, m)。

30

40

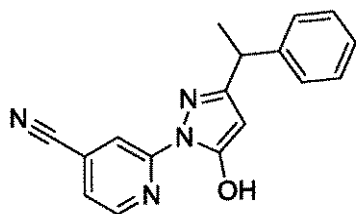
【1 7 1 6】

B. 2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 7 1 7】

50

【化 4 9 9】



【1 7 1 8】

実施例 1 5 8 のパート A の調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物 2）とエチル 3-オキソ-4-フェニルペンタノアートから、40%の収率で表題化合物を調製した。

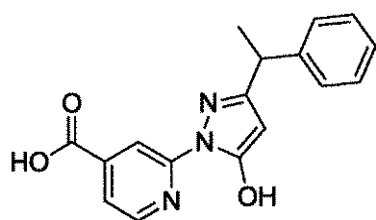
10

【1 7 1 9】

C. 2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 7 2 0】

【化 5 0 0】



20

【1 7 2 1】

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、40%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.65 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.09-4.16 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.70 (1H, s). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅N₃O₃, 310; Found, 310.

30

【1 7 2 2】

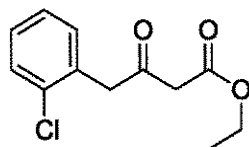
実施例 1 6 3: 2-[3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 7 2 3】

A. エチル 4-(2-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート

【1 7 2 4】

【化 5 0 1】



40

【1 7 2 5】

実施例 1 6 2 のパート A の調製手順に従い、2-(2-クロロフェニル)酢酸と 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソ-4,6-ジオンから、表題化合物を調製した。

【1 7 2 6】

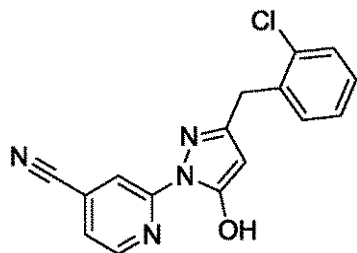
B. 2-[3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]

50

イル] ピリジン-4-カルボニトリル

【1727】

【化502】



10

【1728】

実施例158のパートAの調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物2）とエチル4-（2-クロロフェニル）-3-オキソブタノアートから、39%の収率で表題化合物を調製した。

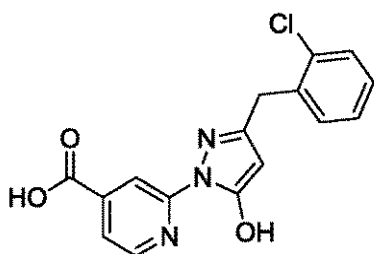
【1729】

C. 2-[3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1730】

【化503】

20



【1731】

実施例158のパートBの調製手順に従い、2-[3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、57%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.07 (2H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 0.9, 3.9 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.65 (1H, brs). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃, 330; Found, 330.

30

【1732】

実施例164: 2-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

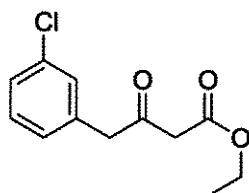
40

【1733】

A. エチル4-（3-クロロフェニル）-3-オキソブタノアート

【1734】

【化504】



50

【1735】

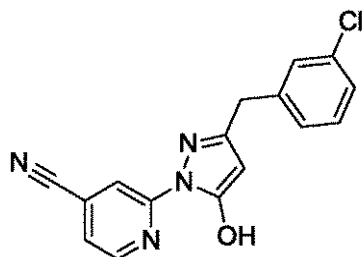
実施例162のパートAの調製手順に従い、2-(3-クロロフェニル)酢酸と2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンから、表題化合物を調製した。

【1736】

B. 2-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1737】

【化505】



10

【1738】

実施例158のパートAの調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物2）とエチル4-(3-クロロフェニル)-3-オキソブタノアートから、32%の収率で表題化合物を調製した。

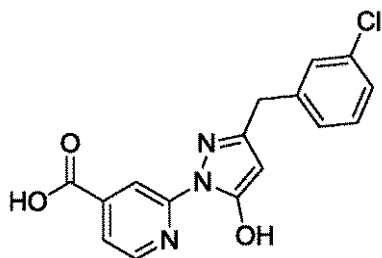
20

【1739】

C. 2-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1740】

【化506】



30

【1741】

実施例158のパートBの調製手順に従い、2-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、47%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.92 (2H, s), 7.25-7.34 (4H, m), 7.73 (1H, dd, J = 5.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.66 (1H, brs). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₃O₃, 330; Found, 330.

40

【1742】

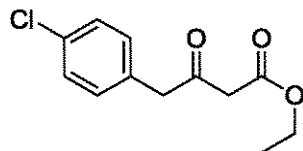
実施例165: 2-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1743】

A. エチル4-(4-クロロフェニル)-3-オキソブタノアート

【1744】

【化 5 0 7】



【1 7 4 5】

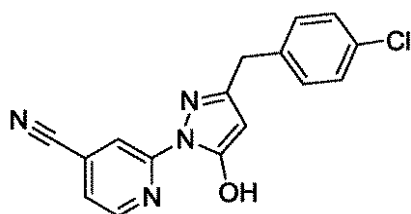
実施例 1 6 2 のパート A の調製手順に従い、2-（4-クロロフェニル）酢酸と 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンから、表題化合物を調製した。

【1 7 4 6】

B. 2-〔3-〔（4-クロロフェニル）メチル〕-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリル

【1 7 4 7】

【化 5 0 8】



【1 7 4 8】

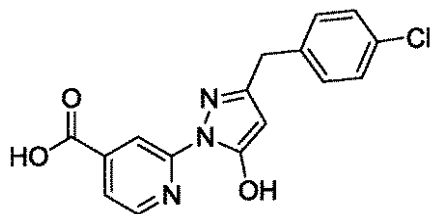
実施例 1 5 8 のパート A の調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物 2）とエチル 4-（4-クロロフェニル）-3-オキソブタノアートから、32%の収率で表題化合物を調製した。

【1 7 4 9】

C. 2-〔3-〔（4-クロロフェニル）メチル〕-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 7 5 0】

【化 5 0 9】



【1 7 5 1】

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2-〔3-〔（4-クロロフェニル）メチル〕-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニトリルから、61%の収率で表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ 3.91 (2H, s), 7.29-7.31 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.63 (1H, brs). [M+H] Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 330; Found, 330.

【1 7 5 2】

実施例 1 6 6 : 5-（1-フェニルエチル）-2-〔4-（1H-テトラゾール-5-イル）ピリジン-2-イル〕ピラゾール-3-オール

【1 7 5 3】

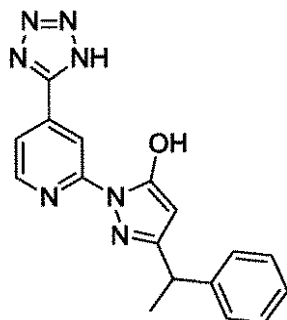
10

20

30

40

【化 5 1 0】



10

【1 7 5 4】

DMF (5 mL) 中の 2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニルエチル)ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル (150 mg、0.5 mmol)、NH₄Cl (278 mg、5.2 mmol) の懸濁液に、室温で NaN₃ (338 mg、5.2 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波オーブン中で 2 時間、110℃で攪拌した。その後、反応混合物を濾過し、分取 HPLC によって精製して、茶色の固体として表題化合物 (100 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 1.64 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.07-4.12 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.83 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.74 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₅N₇O, 334; Found, 334。

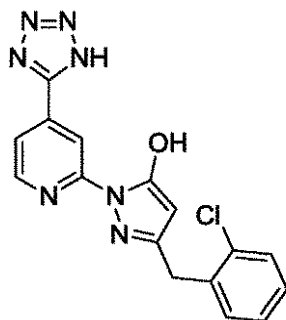
20

【1 7 5 5】

実施例 167 : 5-[(2-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ピラゾール-3-オール

【1 7 5 6】

【化 5 1 1】



30

【1 7 5 7】

実施例 166 の調製手順に従い、2-[3-[(2-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、47%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 4.06 (2H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.70 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₇O, 354; Found, 354。

40

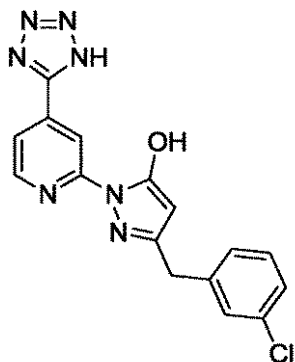
【1 7 5 8】

実施例 168 : 5-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ピラゾール-3-オール

【1 7 5 9】

50

【化 5 1 2】



10

【1 7 6 0】

実施例 1 6 6 の調製手順に従い、2-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、43%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.91 (2H, s), 7.21-7.33 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J = 1.6, 5.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.72 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₇O, 354; Found, 354。

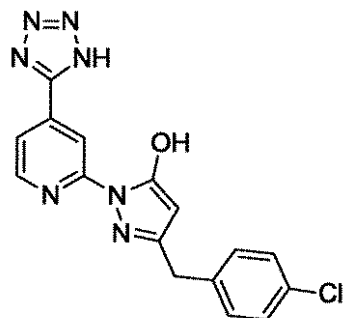
20

【1 7 6 1】

実施例 1 6 9: 5-[(4-クロロフェニル)メチル]-2-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ピラゾール-3-オール

【1 7 6 2】

【化 5 1 3】



30

【1 7 6 3】

実施例 1 6 6 の調製手順に従い、2-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、47%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.97 (2H, s), 7.35 (4H, s), 7.91 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.85 (1H, s)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₂ClN₇O, 354; Found, 354。

40

【1 7 6 4】

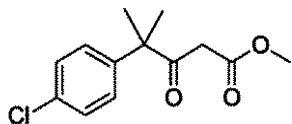
実施例 1 7 0: 2-[3-[2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 7 6 5】

A. メチル 4-(4-クロロフェニル)-4-メチル-3-オキソペンタノアート

【1 7 6 6】

【化 5 1 4】



【1 7 6 7】

THF (20 mL) 中の 2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (200 mg、1.01 mmol) の溶液に、室温で CDI (172 mg、1.06 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間、RT で攪拌した。室温で、MgCl₂ (105 mg、1.11 mmol) と 3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩 (173 mg、1.11 mmol) を加えた。混合物を一晩、60 °C で攪拌した。酢酸エチル (100 mL) で希釈し、0.5 N HCl (20 mL × 2) とブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、黄色の油として表題化合物 (60 mg、23%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (6H, s), 3.28 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.20–7.30 (2H, m), 7.34–7.37 (2H, m)。

10

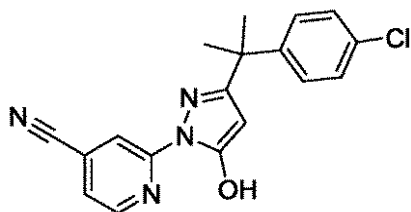
【1 7 6 8】

B. 2-[3-[2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

20

【1 7 6 9】

【化 5 1 5】



30

【1 7 7 0】

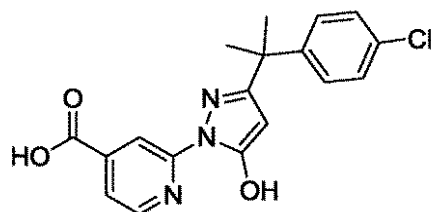
実施例 158 のパート A の調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物 4) とメチル 4-(4-クロロフェニル)-4-メチル-3-オキソプロパノアートから、表題化合物を調製した。

【1 7 7 1】

C. 2-[3-[2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1 7 7 2】

【化 5 1 6】



40

【1 7 7 3】

実施例 158 のパート B の調製手順に従い、2-[3-[2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、40% の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz,

50

CD₃OD/DMSO-d₆) : δ 1.58 (6H, s), 7.27–7.35 (4H, m), 7.66–7.69 (1H, m), 8.18–8.19 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 0.6, 5.1 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Found, 358.

【1774】

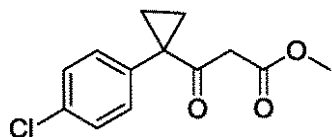
実施例171：2-[3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1775】

A. メチル 3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-3-オキソプロパノアート 10

【1776】

【化517】



【1777】

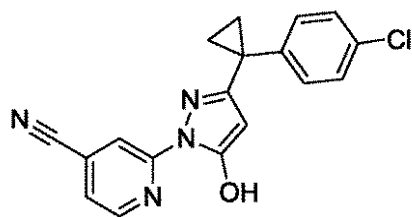
実施例170のパートAの調製手順に従い、1-(4-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸と3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩から、78%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.22–1.26 (2H, m), 1.70–1.74 (2H, m), 3.35 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.29–7.34 (4H, m). 20

【1778】

B. 2-[3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1779】

【化518】



【1780】

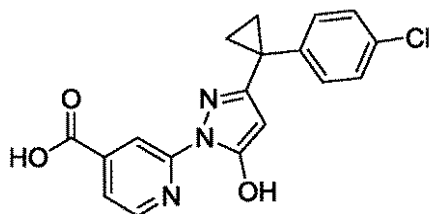
実施例158のパートAの調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物4）とメチル 3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-3-オキソプロパノアートから、表題化合物を調製した。 40

【1781】

C. 2-[3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1782】

【化 5 1 9】



【1 7 8 3】

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2-[3-[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、36%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆): δ 1.19-1.21 (2H, m), 1.40-1.42 (2H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 8.15 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.4 Hz)。[M+H]⁺ Calc'd for C₁₈H₁₄ClN₃O₃, 356; Found, 356。

10

【1 7 8 4】

実施例 1 7 2: 2-[3-[(3, 5-ジクロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

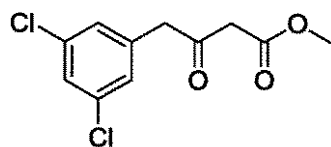
20

【1 7 8 5】

A. メチル 4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-オキソブタノアート

【1 7 8 6】

【化 5 2 0】



【1 7 8 7】

実施例 1 7 0 のパート A の調製手順に従い、2-(3, 5-ジクロロフェニル)酢酸と 3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩から、78%の収率で表題化合物を調製した。

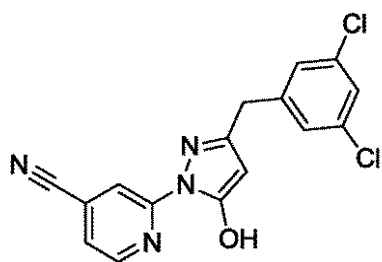
30

【1 7 8 8】

B. 2-[3-[(3, 5-ジクロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1 7 8 9】

【化 5 2 1】



40

【1 7 9 0】

実施例 1 5 8 のパート A の調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物 3) とメチル 4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-オキソブタノアートから、表題化合物を調製した。

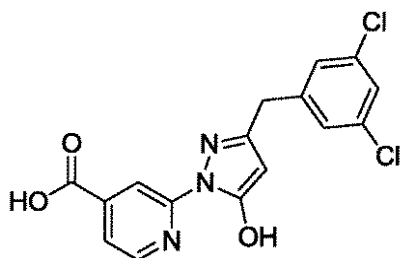
50

【1791】

C. 2-[3-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1792】

【化522】



10

【1793】

実施例158のパートBの調製手順に従い、2-[3-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、59%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆): δ 4.06 (2H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.83-7.84 (1H, m), 8.72 (1H, d, J = 5.1 Hz)。[M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃, 364; Found, 364。

20

【1794】

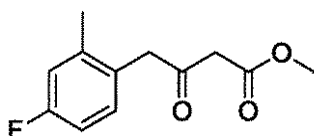
実施例173: 2-[3-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1795】

A. メチル 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-オキソブタノアート

【1796】

【化523】



30

【1797】

実施例170のパートAの調製手順に従い、2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸と3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩から、78%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.24 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.07-7.12 (1H, m)。

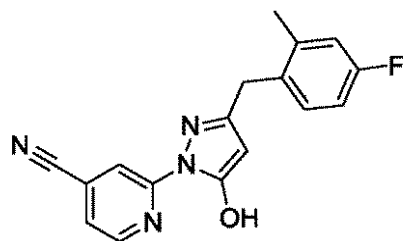
40

【1798】

B. 2-[3-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1799】

【化 5 2 4】



【1 8 0 0】

実施例 1 5 8 のパート A の調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニ
トリル（調製物 2）とメチル 4-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）-3-オキソブ
タノアートから、表題化合物を調製した。

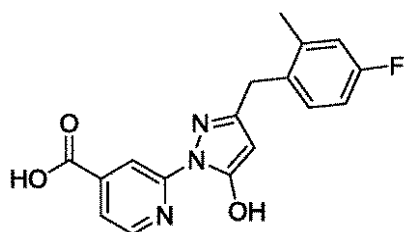
10

【1 8 0 1】

C. 2-〔3-〔（4-フルオロ-2-メチルフェニル）メチル〕-5-ヒドロキシピ
ラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 8 0 2】

【化 5 2 5】



20

【1 8 0 3】

実施例 1 5 8 のパート B の調製手順に従い、2-〔3-〔（4-フルオロ-2-メチル
フェニル）メチル〕-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボニ
トリルから、41%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR（300 MHz,
CD₃OD）： δ 2.34（3H, s）, 3.92（2H, s）, 6.87-6.98（2H, m）, 7.23-7.28（1H, m）, 7.75
（1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz）, 8.55（1H, d, J = 5.1 Hz）, 8.72（1H, br s）。[M+H]⁺ Cal c
' d f o r C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; F o u n d, 328。

30

【1 8 0 4】

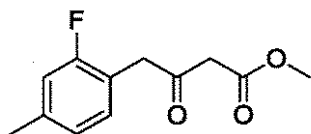
実施例 1 7 4：2-〔3-〔（2-フルオロ-4-メチルフェニル）メチル〕-5-ヒ
ドロキシピラゾール-1-イル〕ピリジン-4-カルボン酸

【1 8 0 5】

A. メチル 4-（2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-オキソブタノアート

【1 8 0 6】

【化 5 2 6】



40

【1 8 0 7】

実施例 1 7 0 のパート A の調製手順に従い、2-（2-フルオロ-4-メチルフェニル）
酢酸と 3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩から、表題化合物を調製した。

¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）： δ 2.35（3H, s）, 3.52（2H, s）, 3.74（3H, s）, 3.83（2H, s）,
6.89-6.95（2H, m）, 7.05-7.08（1H, m）。

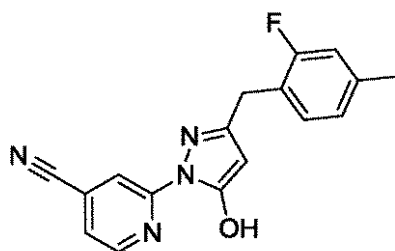
50

【1808】

B. 2- [3- [(2-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル] -5-ヒドロキシピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリル (carbonitril)

【1809】

【化527】



10

【1810】

実施例158のパートAの調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル (調製物2) とメチル4- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -3-オキソブタノアートから、表題化合物を調製した。

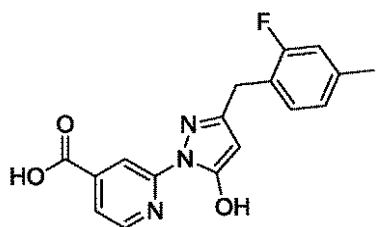
【1811】

C. 2- [3- [(2-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル] -5-ヒドロキシピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

20

【1812】

【化528】



【1813】

30

実施例158のパートBの調製手順に従い、2- [3- [(2-フルオロ-4-メチルフェニル) メチル] -5-ヒドロキシピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボニトリルから、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD):

δ 2.33 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.69 (1H, brs). [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Found, 328.

【1814】

実施例175: 2- [3- [(2,4-ジフルオロフェニル) メチル] -5-ヒドロキシピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸

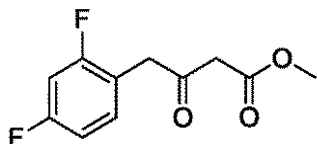
40

【1815】

A. メチル4- (2,4-ジフルオロフェニル) -3-オキソブタノアート

【1816】

【化529】



50

【1817】

実施例170のパートAの調製手順に従い、2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸と3-メトキシ-3-オキソプロパン酸カリウム塩から、表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.54 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.83-6.90 (2H, m), 7.13-7.19 (1H, m)。

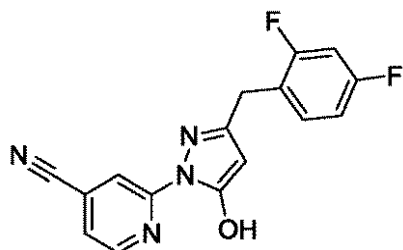
【1818】

B. 2-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリル

【1819】

10

【化530】



【1820】

実施例158のパートAの調製手順に従い、2-ヒドラジニルピリジン-4-カルボニトリル（調製物2）とメチル4-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノエートから、表題化合物を調製した。

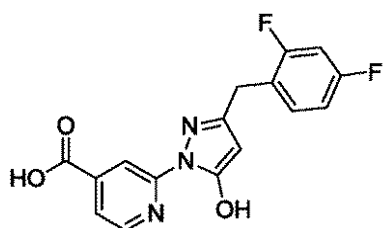
20

【1821】

C. 2-[3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸

【1822】

【化531】



30

【1823】

実施例158のパートBの調製手順に従い、2-[3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボニトリルから、20%の収率で表題化合物を調製した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆): δ 3.88 (2H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 5.1 Hz). [M+H]⁺ Calcd for C₁₆H₁₁F₂N₃O₃, 332; Found, 332.

40

【1824】

<II. 生物的评价>

<実施例1: インビトロの酵素阻害アッセイ>

このアッセイは、試験化合物がJarid1A、Jarid1B、JMJD2C、及びJMJD2Aのデメチラーゼ活性を阻害する能力を判定する。バキュロウィルス発現 (Baculovirus expressed) Jarid1A (GenBank Accession #NM_001042603, AA1-1090) を、BPS Bio

50

science (Cat # 50110) から購入した。バキュロウィルス発現 Jarid1B (GenBank Accession # NM_006618, AA 2-751) を BPS Bioscience (Cat # 50121) から購入し、Molecular Throughput によってカスタムメイドした。バキュロウィルス発現 JMJD2C (GenBank Accession # BC143571, AA 2-372) を、BPS Bioscience (Cat # 50105) から購入した。バキュロウィルス発現 JMJD2A (GenBank Accession # NM_014663, AA 1-350) を、BPS Bioscience (Cat # 50123) から購入した。バキュロウィルス発現 FBXL10 (GenBank Accession # NM_032590, AA 1-650) を、BPS Bioscience (Cat # 50120) から購入した。

10

【1825】

<Jarid1A アッセイ>

Jarid1A 活性の酵素アッセイは、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) の検出に基づく。試験化合物が Jarid1A の活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で 384 ウェルプレートのフォーマットで判定した：1 nM Jarid1A、300 nM H3K4me3-ビオチン標識化ペプチド (Anaspec cat # 64357)、50 mM HEPES、pH 7.3、0.005% Brij 35、0.5 mM TCEP、0.2 mg/ml BSA、50 μ M L-アスコルビン酸ナトリウム、及び 2 μ M の硫酸鉄 (II) アンモニウムのアッセイ・バッファー中の 2 μ M の α -ケトグルタル酸。25 nM と 1 nM の終末濃度での LANCE 検出バッファー (PerkinElmer) における 5 mM の EDTA の存在下で、検出試薬である Phycolink ストレプトアビジン-アロフィコシアニン (Prozyme) とユーロピウム-抗-モノメチル化又はジメチル化ヒストン H3 リジン 4 (H3K4me1-2) 抗体 (PerkinElmer) それぞれの追加後、反応生成物を TR-FRET によって定量的に判定した。

20

【1826】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた：3% の DMSO 中の 11 点連続希釈した阻害剤を伴う、900 nM の H3K4me3-ビオチン標識化ペプチドと 6 μ M の α -ケトグルタル酸の 2 μ l の混合物を、プレートの各ウェルに加え、続いて、2 μ l の 3 nM Jarid1A を加えて、反応を生じさせた。反応混合物を 30 分間室温でインキュベートし、50 nM の Phycolink ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと 2 nM のユーロピウム-抗-H3K4me1-2 抗体を含有する LANCE 検出バッファー中に 6 μ l の 5 mM EDTA を加えることで、終わらせた。室温でのインキュベーションの 1 時間後、TR-FRET モード (320 nm にて励起、615 nm 及び 665 nm にて発光) の EnVision Multilabel Reader により、プレートを読み取った。各ウェルについて比率を計算し (665/615)、阻害定数 (IC₅₀) を判定するために適合させた。

30

【1827】

<Jarid1B アッセイ>

試験化合物が Jarid1B の活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で 384 ウェルプレートのフォーマットで判定した：0.8 nM Jarid1B、300 nM H3K4me3-ビオチン標識化ペプチド (Anaspec cat # 64357)、50 mM HEPES、pH 7.3、0.005% Brij 35、0.5 mM TCEP、0.2 mg/ml BSA、50 μ M L-アスコルビン酸ナトリウム、及び 2 μ M の硫酸鉄 (II) アンモニウムのアッセイ・バッファー中の 2 μ M の α -ケトグルタル酸。25 nM と 1 nM の終末濃度での LANCE 検出バッファー (PerkinElmer) における 5 mM の EDTA の存在下で、検出試薬である Phycolink ストレプトアビジン-アロフィコシアニン (Prozyme) とユーロピウム-抗-モノメチル化又はジメチル化ヒストン H3 リジン 4 (H3K4me1-2) 抗体 (PerkinElm

40

50

er) それぞれの追加後、反応生成物をTR-FRETによって定量的に判定した。

【1828】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた：3%のDMSO中の11点連続希釈した阻害剤を伴う、900nMのH3K4me3-ビオチン標識化ペプチドと6μMのα-ケトグルタル酸の2μlの混合物を、プレートの各ウェルに加え、続いて、2μlの2.4nM Jarid1Bを加えて、反応を生じさせた。反応混合物を30分間室温でインキュベートし、50nMのPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと2nMのユーロピウム-抗-H3K4me1-2抗体を含有するLANC E検出バッファ-中に6μlの5mM EDTAを加えることで、終わらせた。室温でのインキュベーションの1時間後、TR-FRETモード(320nmにて励起、615nm及び665nmにて発光)のEnVisionMultilabel Readerにより、プレートを読み取った。各ウェルについて比率を計算し(665/615)、阻害定数(IC₅₀)を判定するために適合させた。

10

【1829】

<JMJD2Cアッセイ>

試験化合物がJMJD2Cの活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で384ウェルプレートのフォーマットで判定した：0.3nM JMJD2C、300nM H3K9me3-ビオチン標識化ペプチド(Anaspec cat # 64360)、50mM HEPES、pH7.3、0.005% Brij35、0.5mM TCEP、0.2mg/ml BSA、50μM L-アスコルビン酸ナトリウム、及び2μMの硫酸鉄(II)アンモニウムのアッセイ・バッファ-中の2μMのα-ケトグルタル酸。50nMと1nMの終末濃度でのLANC E検出バッファ- (PerkinElmer)における5mMのEDTAの存在下で、検出試薬であるPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニン(Prozyme)とユーロピウム-抗-モノメチル化又はジメチル化ヒストンH3リジン9(H3K9me2)抗体(PerkinElmer)それぞれの追加後、反応生成物をTR-FRETによって定量的に判定した。

20

【1830】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた：3%のDMSO中の11点連続希釈した阻害剤を伴う、900nMのH3K9me3-ビオチン標識化ペプチドと6μMのα-ケトグルタル酸の2μlの混合物を、プレートの各ウェルに加え、続いて、2μlの0.9nM JMJD2Cを加えて、反応を生じさせた。反応混合物を30分間室温でインキュベートし、100nMのPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと2nMのユーロピウム-抗-H3K9me2抗体を含有するLANC E検出バッファ-中に6μlの5mM EDTAを加えることで、終わらせた。室温でのインキュベーションの1時間後、TR-FRETモード(320nmにて励起、615nm及び665nmにて発光)のEnVisionMultilabel Readerにより、プレートを読み取った。各ウェルについて比率を計算し(665/615)、阻害定数(IC₅₀)を判定するために適合させた。

30

【1831】

<JMJD2Aアッセイ>

試験化合物がJMJD2Aの活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で384ウェルプレートのフォーマットで判定した：2nM JMJD2A、300nM H3K9me3-ビオチン標識化ペプチド(Anaspec cat # 64360)、50mM HEPES、pH7.3、0.005% Brij35、0.5mM TCEP、0.2mg/ml BSA、50μM L-アスコルビン酸ナトリウム、及び2μMの硫酸鉄(II)アンモニウムのアッセイ・バッファ-中の2μMのα-ケトグルタル酸。50nMと1nMの終末濃度でのLANC E検出バッファ- (PerkinElmer)における5mMのEDTAの存在下で、検出試薬であるPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニン(Prozyme)とユーロピウム-抗-モノメチル化又はジメチル化ヒストンH3リジン9(H3K9me2)抗体(PerkinElmer)それぞれ

40

50

の追加後、反応生成物をTR-FRETによって定量的に判定した。

【1832】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた：3%のDMSO中の11点連続希釈した阻害剤を伴う、900nMのH3K9me3-ビオチン標識化ペプチドと6μMのα-ケトグルタル酸の2μlの混合物を、プレートの各ウェルに加え、続いて、2μlの6nM JMJD2Aを加えて、反応を生じさせた。反応混合物を30分間室温でインキュベートし、100nMのPhycollink ストレプトアビジン-アロフィコシアニンと2nMのユーロピウム-抗-H3K9me2抗体を含有するLANCIE検出バッファー中に6μlの5mM EDTAを加えることで、終わらせた。室温でのインキュベーションの1時間後、TR-FRETモード（320nmにて励起、615nm及び665nmにて発光）のEnVisionMultilabel Readerにより、プレートを読み取った。各ウェルについて比率を計算し（665/615）、阻害定数（IC₅₀）を判定するために適合させた。

10

【1833】

<FBXL10アッセイ>

試験化合物がFBXL10の活性を阻害する能力を、以下の反応条件下で384ウェルプレートのフォーマットで判定した：0.3nM FBXL10、30nM H3K36me2-ビオチン標識化ペプチド（Anaspec cat # 64442）、50mM HEPES、pH7.3、0.005% Brij35、0.5mM TCEP、0.2mg/ml BSA、50μM L-アスコルビン酸ナトリウム、及び5μMの硫酸鉄（II）アンモニウムのアッセイ・バッファー中の0.2μMのα-ケトグルタル酸。最終10μg/ml ビーズとなるように、50mM HEPES、pH7.3、10mM NaCl、0.005% Brij35、5mM EDTA、2mg/ml BSAにおける、検出試薬である抗-H3K36me1抗体、AlphaScreen（登録商標）ストレプトアビジンで被膜したドナー・ビーズ、及びAlphaScreen（登録商標）プロテインAアクセプター・ビーズを追加した後、反応生成物をAlphaScreen検出によって定量的に判定した。

20

【1834】

アッセイ反応を、以下のものにより生じさせた：3%のDMSO中の11点連続希釈した3μlの阻害剤を伴う、90nMのH3K36me2-ビオチン標識化ペプチドと0.6μMのα-ケトグルタル酸の3μlの混合物を、384ウェルのProxiplate（Perkin Elmer）の各ウェルに加え、続いて、3μlの0.9nM FBXL10を加えて、反応を生じさせた。反応混合物を30分間室温でインキュベートし、3μlの50mM HEPES、pH7.3、10mM NaCl、0.005% Brij35、5mM EDTA、抗H3K36me1抗体の適切な希釈度（dilution）を含有する2mg/mlのBSAの追加により、終了させた。プレートを40分間室温でインキュベートし、続いて、50mM HEPES、pH7.3、10mM NaCl、0.005% Brij35、5mM EDTA、2mg/ml BSAにおいて、3μlの50μg/ml AlphaScreen（登録商標）ストレプトアビジンで被膜したドナー・ビーズとAlphaScreen（登録商標）プロテインAアクセプター・ビーズを追加した。最小で2時間又は最大で一晩の室温でのインキュベーションの後、AlphaScreenモードでEnVisionMultilabel Readerにより、プレートを読み取った。各ウェルのAlphaScreenシグナルを使用し、阻害定数（IC₅₀）を判定した。

30

40

【1835】

本明細書に開示される化合物がデメチラーゼ活性を阻害する能力を定量化し、それぞれのIC₅₀値を判定した。表3は、本明細書に開示される各種化合物のIC₅₀値を提供する。

【1836】

【表 3 - 1】

表 3

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
1	2-(5-ヒドロキシ-3-メチル -1H-ピラゾール-1-イル)イ ソニコチン酸	B	A	B		B
2	2-(3-シクロプロピル-5-ヒド ロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸	A	A	B	B	A
3	2-(5-ヒドロキシ-3,4-ジメチ ル-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸	B	A	B		B
4	2-(5-ヒドロキシ-3-メチル-4- フェニル-1H-ピラゾール-1- イル)イソニコチン酸	C	C	C		B
5	2-(3-(2-フルオロフェニ ル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラ ゾール-1-イル)イソニコチ ン酸	C	C	C		A

【1837】

【表 3 - 2】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
6	2-(5-ヒドロキシ-3-プロピル -1H-ピラゾール-1-イル)イ ソニコチン酸	B	B	B		B
7	2-(3-(2-クロロフェニル)-5- ヒドロキシ-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	C	C	D		A
8	2-(3-ベンジル-5-ヒドロキシ -1H-ピラゾール-1-イル)イ ソニコチン酸	B	B	C		A
9	2-(5-ヒドロキシ-3-(メトキ シメチル)-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	B	B	C		A
10	2-(5-ヒドロキシ-3-(フェノ キシメチル)-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	C	B	D		A
11	2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾ ール-1-イル)イソニコチン 酸	A	A	B		B

10

20

30

40

【 1 8 3 8 】

【表 3 - 3】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
12	2-(5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B	B	
13	2-(5-m-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B		
14	2-(5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B	B	
15	2-(5-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B		
16	2-(5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B		
17	2-(5-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B	B	
18	2-(5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B		

10

20

30

40

【 1 8 3 9 】

【表 3 - 4】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
19	2-(5-(4-(メチルスルホニル) フェニル)-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	B	B	C		
20	2-(5-(3-メトキシ-4-メチルフ エニル)-1H-ピラゾール-1- イル)イソニコチン酸	B	B	C		
21	2-(5-(3-ヒドロキシ-4-メチル フェニル)-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	A	A	B		
22	2-(5-(4-クロロ-3-メトキシフ エニル)-1H-ピラゾール-1- イル)イソニコチン酸	B	B	C		
23	2-(5-(4-クロロ-3-ヒドロキシ フェニル)-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	B	B	C		
24	2-[5-(1H-インダゾール-6-イ ル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		

10

20

30

40

【1840】

【表 3 - 5】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
25	メチル 2-[5-(1H-インダゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボキシラート					
26	2-(5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	C	C		
27	2-(5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B		D
28	2-(5-(3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	C		
29	2-(3-メチル-5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	C	C		
30	2-(3-エチル-5-p-トリル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	B	C		

10

20

30

40

【1841】

【表 3 - 6】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
31	2-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	C	B		
32	2-(5-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	D	D	D		C
33	2-(3-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	C	C		C
34	2-(5-フェネチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	C	D		
35	2-(3-フェネチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	B	B	
36	2-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	B	B	D		
37	2-(5-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)イソニコチン酸	C	C	C		

【 1 8 4 2 】

【表 3 - 7】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
38	2-(5-(ベンジルオキシ)-3-メ チル-1H-ピラゾール-1-イ ル)イソニコチン酸	B	A	B		
39	2-(5-(ベンジルオキシ)-1H- ピラゾール-1-イル)イソニ コチン酸	A	A	A	A	
40	2-{5-[(4-フルオロベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-1- イル}ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	A		D
41	2-{5-[(3-フルオロベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-1- イル}ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	A		
42	2-{5-[(3-メトキシベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-1- イル}ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	A		

【 1 8 4 3 】

【表 3 - 8】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
43	2-{5-[(4-メトキシベンジル) オキシ]-1H-ピラゾール-1- イル}ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		
44	2-(5-ブチル-1H-ピラゾール -1-イル)イソニコチン酸	C	C	D		
45	2-(3-ブチル-1H-ピラゾール -1-イル)ピリジン-4-カルボ ン酸	B	B	B		
46	2-(5-(4-ブロモフェニ ル)-1H-ピラゾール-1-イル) イソニコチン酸	B	B	C		
47	2-{5-[4-(ジメチルアミノ)フ ェニル]-1H-ピラゾール-1- イル}ピリジン-4-カルボン 酸	B	B	C		
48	2-[3-アミノ-5-(4-メチルフェ ニル)-1H-ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	A	B	C		

【 1 8 4 4 】

【表 3 - 9】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
49	2-[5-(1H-インダゾール-6-イルメトキシ)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		B
50	2-{5-[(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		B
51	2-{5-[(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
52	2-{5-[(3,4-ジフルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
53	2-{5-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		

10

20

30

40

【 1 8 4 5 】

【表 3 - 1 0】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
54	2-(5-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
55	2-{5-[(4-メチルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		C
56	2-{5-[(4-エチルベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		C
57	2-{5-[(4-プロモベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		
58	2-{5-[(3-クロロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		
59	2-{5-[(2-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン	A	A	A		

【表 3 - 1 1】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
	酸					
60	2-[5-(ピリジン-3-イルメト キシ)-1H-ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
61	2-[5-(ピリジン-4-イルメト キシ)-1H-ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		
62	メチル 2-{5-[(4-フルオロベ ンジル)オキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カ ルボキシラート					
63	メチル 2-{5-[(3,4-ジフルオ ロベンジル)オキシ]-1H-ピ ラゾール-1-イル}ピリジン -4-カルボキシラート					
64	メチル 2-{5-[(4-クロロベン ジル)オキシ]-1H-ピラゾー ル-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート					

10

20

30

40

【 1 8 4 7 】

【表 3 - 1 2】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
65	メチル 2-(5-[[4-(トリフル オロメチル)ベンジル]オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボキシラ ート					
66	メチル 2-{5-[[4-メチルベン ジル]オキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート					
67	メチル 2-{5-[[4-エチルベン ジル]オキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート					
68	メチル 2-{5-[[4-プロモベン ジル]オキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カル ボキシラート					
69	メチル 2-[5-(ベンジルオキ シ)-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボキシラ ート					

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
	ト					
70	メチル 2-{5-[(3-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボキシラート					
71	2-{5-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メトキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
72	2-{5-[(3-プロモベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		
73	2-{5-[(3-ヒドロキシベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		
74	2-{5-[(4-クロロ-3-フルオロベンジル)オキシ]-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-4-	A	A	A		

10

20

30

40

【1 8 4 9】

【表 3 - 1 4】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
	カルボン酸					
75	2-{5-[(4-クロロ-2-フルオロ ベンジル)オキシ]-1H-ピラ ゾール-1-イル}ピリジン-4- カルボン酸	A	A	A		
76	2-{5-[(3-クロロ-4-フルオロ ベンジル)オキシ]-1H-ピラ ゾール-1-イル}ピリジン-4- カルボン酸	A	A	A		
77	2-{5-[(4-シクロプロピルベ ンジル)オキシ]-1H-ピラゾ ール-1-イル}ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
78	メチル 2-{5-[(4-クロロ-3-フ ルオロベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシラー ト					
79	メチル 2-{5-[(4-クロロ-2-フ					

10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
	ルオロベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシラ ート					
80	メチル 2-{5-[(3-クロロ-4-フ ルオロベンジル)オキ シ]-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン-4-カルボキシラ ート					
81	メチル 2-{5-[(4-シクロプロ ピルベンジル)オキシ]-1H- ピラゾール-1-イル}ピリジ ン-4-カルボキシラート					
82	2-[5-[1-(4-フルオロフェニ ル)エトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		

10

20

30

【 1 8 5 1】

40

【表 3 - 1 6】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
83	2-[5-[(3,3-ジフルオロシクロ ブチル)メトキシ]ピラゾー ール-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	A		
84	2-[5-[(4-フルオロフェニル) メトキシ]-4-メチルピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
85	2-[4-エチル-5-[(4-フルオロ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
86	2-[5-[(2,4-ジフルオロフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		
87	2-[5-[(3,4-ジクロロフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		

10

20

30

40

【表 3 - 1 7】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
88	2-[5-[(2,4-ジクロロフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		
89	2-[5-[(4-クロロ-2-メチルフ ェニル)メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	B		B
90	2-[5-[(4-クロロ-2-メトキシ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	A		
91	2-[5-[[4-クロロ-3-(トリフル オロメチル)フェニル]メト キシ]ピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸	A	A	B		
92	2-[5-[(3-クロロ-4-メチルフ ェニル)メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	A		C

10

20

30

40

【表 3 - 1 8】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
93	2-[5-[(3-フルオロ-4-メチル フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	A		
94	2-[5-[(2,3-ジフルオロ4-メチ ルフェニル)メトキシ]ピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4- カルボン酸	A	A	A		
95	2-[5-[(3-クロロ-4-エチルフ ェニル)メトキシ]ピラゾー ール-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	B		
96	2-[5-[(4-エチル-3-フルオロ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
97	2-[5-[(3-シアノフェニル)メ トキシ]ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		

10

20

30

40

【 1 8 5 4】

【表 3 - 1 9】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
98	メチル 2-[5-[(4-シアノフェ ニル)メトキシ]ピラゾール -1-イル]ピリジン-4-カルボ キシラート					
99	2-[5-[(4-シアノフェニル)メ トキシ]ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		C
100	メチル 2-[5-[(3-クロロ-4-メ チルフェニル)メトキシ]ピ ラゾール-1-イル]ピリジン -4-カルボキシラート					
101	メチル 2-[5-[(3-フルオロ-4- メチルフェニル)メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリジ ン-4-カルボキシラート					
102	メチル 2-[5-[(3-クロロ-4-エ チルフェニル)メトキシ]ピ ラゾール-1-イル]ピリジン -4-カルボキシラート					

10

20

30

40

【表 3 - 2 0】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
103	メチル 2-[5-[(2,3-ジフルオ ロ4-メチルフェニル)メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボキシラート					
104	メチル 2-[5-[(4-エチル-3-フ ルオロフェニル)メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリジ ン-4-カルボキシラート					
105	2-[5-[(4-クロロ-2-フェニル メトキシフェニル)メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボン酸	A	A	B		B
106	2-[5-[[4-クロロ-2-(シクロブ ロピルメトキシ)フェニル] メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		C
107	2-[5-[(4-クロロ-2-プロポキ シフェニル)メトキシ]ピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4- カルボン酸					

10

20

30

40

【表 3 - 2 1】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
108	2-[5-[[4-クロロ-2-(2,2,2-トリ フルオロエトキシ)フェニ ル]メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		C
109	2-[5-[(4-フルオロフェニル) メトキシ]-4-(2-ヒドロキシ エチル)ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸	A	A	C		
110	2-[4-[2-(ジメチルアミノ)エ チル]-5-[(4-フルオロフェニ ル)メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		
111	2-[5-[(2-ブトキシ4-クロロフ ェニル)メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	B	B	C	C	C

【 1 8 5 7 】

10

20

30

40

【表 3 - 2 2】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
112	2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メチル プロポキシ)フェニル]メト キシ]ピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸	B	B	C	C	C
113	2-[5-[(4-クロロ-2-プロパン -2-イルオキシフェニル)メ トキシ]ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
114	2-[5-[(2-ブタン-2-イルオキ シ4-クロロフェニル)メトキ シ]ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボン酸	B	B	C		
115	2-[5-[(4-クロロ-2-エトキシ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
116	2-[5-[[4-クロロ-2-(2-メトキ シエトキシ)フェニル]メト キシ]ピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸	A	A	B		

10

20

30

40

【1858】

【表 3 - 2 3】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
117	2-[5-[[4-クロロ-2-[(4-フルオ ロフェニル)メトキシ]フェ ニル]メトキシ]ピラゾール -1-イル]ピリジン-4-カルボ ン酸	B	B	C	C	C
118	2-[5-[[4-フルオロ-2-[(4-フル オロフェニル)メトキシ]フ ェニル]メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	B	B	C
119	2-[5-[[4-フルオロ -2-[(E)-2-(4-フルオロフェニ ル)エテニル]フェニル]メト キシ]ピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸	B	B	C		
120	2-[5-[[4-クロロ-2-[(E)-2-(4- フルオロフェニル)エテニ ル]フェニル]メトキシ]ピラ ゾール-1-イル]ピリジン-4- カルボン酸	B	B	C		

10

20

30

40

【1 8 5 9】

【表 3 - 2 4】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
121	2-[5-[[4-フルオロ-2-[2-(4-フル ロフェニル)エチル]フェ ニル]メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	B	B	C		
122	2-[5-[[4-クロロ-2-[2-(4-フル ロフェニル)エチル]フェ ニル]メトキシ]ピラゾール -1-イル]ピリジン-4-カルボ ン酸	B	B	C		
123	2-[5-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ フラン-7-イルメトキシ)ピ ラゾール-1-イル]ピリジン -4-カルボン酸	A	A	B		
124	2-[5-[(2,2-ジメチル3H-1-ベ ンゾフラン-7-イル)メトキ シ]ピラゾール-1-イル]ピリ ジン-4-カルボン酸	B	A	B		

10

20

30

40

【1860】

【表 3 - 2 5】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
125	2-[5-[(4-シアノ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
126	2-[5-[(4-シアノ-2-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
127	2-[5-[(4-クロロ-2-エチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
128	2-[5-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
129	2-[5-[(2-エチル-4-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		

10

20

30

40

【 1 8 6 1 】

【表 3 - 2 6】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
130	2-[5-[(2-クロロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C	B	C
131	2-[5-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		
132	2-[5-[(2,4-ジメチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B	B	C
133	2-[5-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B	B	C
134	2-[5-[(2-シアノ-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		

10

20

30

40

【 1 8 6 2 】

【表 3 - 2 7】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
135	2-[5-[(2-エチル-4-メチルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
136	2-[5-[[4-クロロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
137	2-[5-[[4-フルオロ-2-(1-フェニルエトキシ)フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
138	2-[5-[[4-クロロ-3-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	B		

10

20

30

【1 8 6 3】

40

【表 3 - 2 8】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
139	2-[5-[[4-フルオロ-3-[(4-フル オロフェニル)メトキシ]フ ェニル]メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	B		
140	2-[5-[[4-クロロ-3-(シクロブ ロピルメトキシ)フェニル] メトキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	B	B	C
141	2-[5-[[4-クロロ-3-(2,2,2-トリ フルオロエトキシ)フェニ ル]メトキシ]ピラゾール-1- イル]ピリジン-4-カルボン 酸	A	A	B		
142	2-[5-[(4-ブロモ-2-メチルフ ェニル)メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	B	B	B		

【 1 8 6 4 】

【表 3 - 2 9】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
143	2-[5-[(4-ブromo-2-メトキシ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
144	2-[5-[(4-ヨード-2-メチルフ ェニル)メトキシ]ピラゾー ール-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	A	A	B		
145	2-[5-[(4-ヨード-2-メトキシ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	A	A	B		
146	2-[5-[(5-フルオロ-2,3-ジヒ ドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ]ピラゾール-1-イル] ピリジン-4-カルボン酸	B	B	B		
147	2-[5-[(5-クロロ-2,3-ジヒド ロ-1H-インデン-1-イル)オ キシ]ピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸	B	B	C		

10

20

30

40

【表 3 - 3 0】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
148	2-[5-[(6-フルオロ-1,2,3,4-テ トラヒドロナフタレン-1-イ ル)オキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
149	2-[5-[(6-クロロ-1,2,3,4-テト ラヒドロナフタレン-1-イ ル)オキシ]ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	B	A	C		
150	2-[5-[(2-クロロ-4-エチルフ エニル)メトキシ]ピラゾー ル-1-イル]ピリジン-4-カル ボン酸	B	B	C		
151	2-[5-[(4-エチル-2-フルオロ フェニル)メトキシ]ピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸	B	A	C		
152	2-[5-[(2-クロロ-4-シクロブ ロピルフェニル)メトキシ] ピラゾール-1-イル]ピリジ ン-4-カルボン酸	B	B	C		

10

20

30

40

【 1 8 6 6 】

【表 3 - 3 1】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
153	2-[5-[(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
154	2-[5-[(3-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	B	C		
155	2-[5-[(4-シクロプロピル-3-フルオロフェニル)メトキシ]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	B	A	C		
156	2-[4-[2-[(4-フルオロフェニル)メチル-メチルアミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸	A	A	A		D

10

20

30

【 1 8 6 7 】

【表 3 - 3 2】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
157	N-シアノ-2-[4-[2-[(4-フルオ ロフェニル)メチル-メチル アミノ]エチル]ピラゾール -1-イル]ピリジン-4-カルボ キサミド	A	A	A		
158	2-[3-(4-クロロフェニル)-5- ヒドロキシピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	C	C	C	C	A
159	2-[3-(3-クロロフェニル)-5- ヒドロキシピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸	C	C	C	D	A
160	2-(3-シクロペンチル-5-ヒド ロキシピラゾール-1-イル) ピリジン-4-カルボン酸	C	B	C	D	A
161	2-[3-[(2,6-ジフルオロフェニ ル)メチル]-5-ヒドロキシピ ラゾール-1-イル]ピリジン -4-カルボン酸			C		A

【1 8 6 8】

【表 3 - 3 3】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
162	2-[5-ヒドロキシ-3-(1-フェニ ルエチル)ピラゾール-1-イ ル]ピリジン-4-カルボン酸		C	C	D	A
163	2-[3-[(2-クロロフェニル)メ チル]-5-ヒドロキシピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸		C	C	D	A
164	2-[3-[(3-クロロフェニル)メ チル]-5-ヒドロキシピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸		C	C	D	A
165	2-[3-[(4-クロロフェニル)メ チル]-5-ヒドロキシピラゾ ール-1-イル]ピリジン-4-カ ルボン酸		B	C	D	A
166	5-(1-フェニルエチ ル)-2-[4-(1H-テトラゾール -5-イル)ピリジン-2-イル]ピ ラゾール-3-オル			C		A

【1 8 6 9】

【表 3 - 3 4】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
167	5-[(2-クロロフェニル)メチ ル]-2-[4-(1H-テトラゾール -5-イル)ピリジン-2-イル]ピ ラゾール-3-オル			C		A
168	5-[(3-クロロフェニル)メチ ル]-2-[4-(1H-テトラゾール -5-イル)ピリジン-2-イル]ピ ラゾール-3-オル			C		A
169	5-[(4-クロロフェニル)メチ ル]-2-[4-(1H-テトラゾール -5-イル)ピリジン-2-イル]ピ ラゾール-3-オル		C	C	D	A
170	2-[3-[2-(4-クロロフェニル) プロパン-2-イル]-5-ヒドロ キシピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸			C		A
171	2-[3-[1-(4-クロロフェニル) シクロプロピル]-5-ヒドロ キシピラゾール-1-イル]ピ リジン-4-カルボン酸			C		A

10

20

30

40

【1870】

【表 3 - 3 5】

化学合成 実施例	名称	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
172	2-[3-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸			C		B
173	2-[3-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸			C		A
174	2-[3-[(2-フルオロ-4-メチルフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸			C		A
175	2-[3-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-5-ヒドロキシピラゾール-1-イル]ピリジン-4-カルボン酸			C		A

注：生物化学アッセイの IC₅₀ データは、以下の範囲内で指定される：

A: ≤ 0.10 μM

C: > 1.0 μM 乃至 ≤ 10 μM

B: > 0.10 μM 乃至 ≤ 1.0 μM

D: > 10 μM

【 1 8 7 1 】

<実施例 2：インビトロの細胞ベースのアッセイ>

KDM5Aと5Bの細胞阻害の程度を測定するアッセイを開発した。この定量的なイムノブロットングアッセイは、アミノ酸リジン番号4でのトリメチル化したヒストンH3の量、ZR-75-1乳癌細胞株の抽出物からのヒストンデメチラーゼKDM5AとKDM5Bの直接の酵素活性の特異的基質と生成物を測定する。分析後、生化学分析におけ

るこれら酵素の阻害と、癌細胞株内のこれら酵素の阻害の程度の間で、相関性を観察した。

【1872】

<アッセイの原則>

このアッセイは、試験化合物で処置した細胞から抽出したトリメチルH3K4の定量化のための蛍光測定によるイムノアッセイであり、且つ、KDM5A/Bの細胞阻害の尺度 (measure) として使用される。

【1873】

<アッセイ方法>

50,000 (ATCC) を番号付けするZR-75-1 (PTEN ゼロ、ER+) 10
乳癌細胞を、96ウェルの組織培養処置したプレートに蒔き、続いて、2000 μM乃至
10 nMの範囲の試験化合物の終末濃度範囲を持つ試験化合物の11点希釈に曝した。細胞
を72時間、試験化合物の存在下で放置した (left)。洗浄剤ベースのリシスと超
音波処理方法を使用して、細胞のヒストン物質を全て含む抽出物を調製した。続いて、測
色ビシンコニン酸アッセイ (MicroBCA Pierce/Thermo Scientific) を使用して、総タンパク量含有量のためにこれら溶解物を標準化した。その
後、NuPage試薬 (Life Technologies) を使用して、標準化した細胞抽出物を典型的なイムノブロットング手順に曝した。その後、ポリビニリデン
・ジフルオリド膜 (Immobilon-FL Millipore) を使用して、電気 20
泳動的に分離したヒストンを転移させ、固定した。トリメチル化状態に特異的な抗体 (Cell Signaling Technologies) を使用してヒストンH3のトリ
メチル化リジン4の量を検出し、デンストメトリー・ソフトウェア・パッケージ (Odyssey CLx, Image Studio, Li-Cor) を使用して赤外線
画像装置上で定量化した。デンストメトリー値を控除したこのバックグラウンドを、その
サンプルに関するGAPDHの割当量として報告し、その後、1%のDMSOで処置した
サンプルとして計算した。その後、ソフトウェア・パッケージXL-fit (IDBS)
を使用し、次の方程式に応じて与えられた試験化合物の希釈系列に関する相対的なIC₅₀
値を計算した：

$$fit = (D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))。$$

【1874】

表4は、本明細書に開示される各種化合物の細胞IC₅₀値を提供する。

【1875】

10

20

30

【表 4 - 1】

表 4

実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)	実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)
39	C	99	B
40	B	115	B
41	D	117	C
50	D	118	C
52	B	121	C
53	B	124	D
55	B	125	C
56	B	126	D
57	B	127	C
58	B	128	B
62	C	129	C
63	B	130	C
64	B	131	C
71	C	132	B
72	C	133	B
74	C	134	C
75	C	136	C
76	C	137	C
86	C	138	C
87	B	139	B
89	A	140	C
90	B	141	C
92	B	142	C

【表 4－2】

実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)	実施例	細胞の IC ₅₀ (μM)
93	B	144	C
94	C	145	C
98	C	151	C

10

注：細胞アッセイの IC₅₀ データは、以下の範囲内で指定される：

A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$ C: $> 1.0 \mu\text{M}$ 乃至 $\leq 10 \mu\text{M}$

B: $> 0.10 \mu\text{M}$ 乃至 $\leq 1.0 \mu\text{M}$ D: $> 10 \mu\text{M}$

【1877】

20

<実施例 3：インビトロの異種移植研究>

0.72 mg の $17-\beta$ エストラジオールを含む時間放出ペレット剤を、nu/nu マウスに皮下注入する。MCF-7 細胞を、5% の CO₂、37℃で、10% の FBS を含む RPMI 中で成長させる。細胞を沈降し、 1×10^7 細胞/mL で 50% の RPMI（無血清）及び 50% のマトリゲルにおいて再懸濁する。ペレット移植の 2－3 日後、MCF-7 細胞を右歯面に皮下注射し（100 μL/動物）、腫瘍容積（長さ×幅²/2）を隔週毎にモニターする。腫瘍が 200 mm³ までの平均量に達すると、動物を無作為化し、処置を始める。動物を 4 週間、ビヒクル又は化合物により毎日処置する。腫瘍容積と体重を、研究の全体にわたって隔週毎にモニターする。処置期間の終わりに、血漿と腫瘍のサンプルを、薬物動態学的及び薬理学的な解析のためにそれぞれ採取する。

30

【1878】

<III. 製剤形の調製>

<実施例 1：経口錠剤>

48 重量% の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、45 重量% の微結晶性セルロース、5 重量% の低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及び 2 重量% のステアリン酸マグネシウムを混合することによって、錠剤を調製する。直接圧縮によって錠剤を調製する。圧縮錠剤の全重量を、250－500 mg で維持する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 405/14 (2006.01) C 0 7 D 405/14

(72)発明者 スタッフォード, ジェフリー, アラン
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ サンディー・クレスト・コート
1 2 7 5 2

(72)発明者 ヴィール, ジェイムス, マービン
アメリカ合衆国 2 7 5 0 2 ノースカロライナ州 アペックス ウィーパー・クロッシング・ロ
ード 8 9 1 6

(72)発明者 ウォレス, マイケル, ブレナン
アメリカ合衆国 9 2 1 1 7 カリフォルニア州 サンディエゴ トマホーク・レーン 3 7 6 6

審査官 黒川 美陶

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 0 4 3 8 6 6 (WO, A 1)
LEURS ULRIKE, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2 0 1 2 年, V22, P5811-5813

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
CAplus/REGISTRY (STN)