

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7066644号
(P7066644)

(45)発行日 令和4年5月13日(2022.5.13)

(24)登録日 令和4年5月2日(2022.5.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/06 (2006.01)

C 0 7 D 231/06

D C S P

C 0 7 D 409/04 (2006.01)

C 0 7 D 409/04

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 405/04

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

請求項の数 29 (全174頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-569115(P2018-569115)

(86)(22)出願日 平成29年6月28日(2017.6.28)

(65)公表番号 特表2019-524697(P2019-524697
A)

(43)公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/039806

(87)国際公開番号 WO2018/005678

(87)国際公開日 平成30年1月4日(2018.1.4)

審査請求日 令和2年6月29日(2020.6.29)

(31)優先権主張番号 62/356,261

(32)優先日 平成28年6月29日(2016.6.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 506115514

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ
ィ オブ カリフォルニアThe Regents of the U
niversity of Califo
rniaアメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド, フ
ランクリン ストリート 1 1 1 1, 1 2
番 フロア

(73)特許権者 519000836

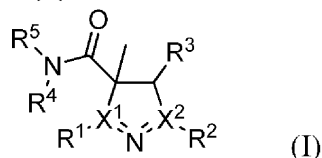
レスキュー セラピューティクス インコ
ーポレイテッドアメリカ合衆国 9 4 0 2 2 カリフォル
ニア州 ロス アルトス ヒルズ ヴィア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がんの処置のための化合物および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):



の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体:

式中、

X¹およびX²はそれぞれ独立してNまたはCであり、ここで、X¹およびX²の一方はNでありかつX¹およびX²の一方はCであり、したがって、環のNは、CであるX¹およびX²のいずれかと二重結合を形成し;

R¹はアリールまたは置換アリールであり;R²はアリールまたは置換アリールであり;

R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;

R⁴は水素、アルキル、および置換アルキルより選択され; かつR⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキ

ニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。

【請求項 2】

X1がNでありかつX2がCである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 3】

X1がCでありかつX2がNである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 4】

R1が置換アリールである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

10

【請求項 5】

R2が置換アリールである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 6】

R3がC₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 7】

R4が水素である、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

20

【請求項 8】

R4がアルキルまたは置換アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 9】

R5が置換アルキルである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 10】

R5が、5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル；5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル；3-メトキシプロピル；3-オキソ-3-メトキシプロピル；2-メトキシエチル；3-(ジメチルアミノ)プロピル；4-メトキシブチル；2-エトキシエチル；5-ヒドロキシペンチル；6-ヒドロキシヘキシル；4-ヒドロキシブチル；酢酸メチル；(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル；(4-エチルモルホリン-2-イル)メチル；(4-シクロプロピルモルホリン-2-イル)メチル；および(4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチルより選択される、請求項9に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

30

【請求項 11】

R5がヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

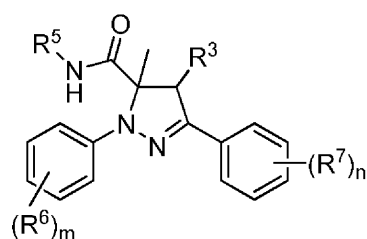
【請求項 12】

R5が、4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル；3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル；3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル；3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル；オキセタン-3-イル；4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル；6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル；および6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イルより選択される、請求項11に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

40

【請求項 13】

式(Ia):



(Ia)

の化合物である請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体：

式中、

R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され；

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され；かつ

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1～5の整数より選択される。

【請求項14】

R³がC₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される、請求項13に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項15】

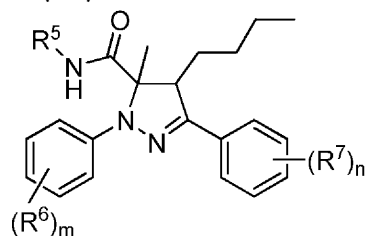
少なくとも1個のR⁶がハロゲンである、請求項13に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項16】

少なくとも1個のR⁷がハロゲンである、請求項13に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項17】

式(Ib)：



(Ib)

の化合物である請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体：

式中、

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され；かつ

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1～5の整数より選択される。

【請求項18】

少なくとも1個のR⁶がハロゲンである、請求項17に記載の化合物、またはその塩、水和物

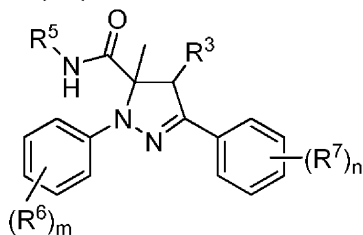
、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 19】

少なくとも1個のR⁷がハロゲンである、請求項17に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 20】

式(Ic):



(Ic)

10

の化合物である請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体：

式中、

R³はフラニルまたは置換フラニルであり；

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され；かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1～5の整数より選択される。

20

【請求項 21】

少なくとも1個のR⁶がハロゲンである、請求項20に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

【請求項 22】

少なくとも1個のR⁷がハロゲンである、請求項20に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体。

30

【請求項 23】

以下より選択される、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体：

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物1)；

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物2)；

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物3)；

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物4)；

40

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物5)；

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物6)；

4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物7)；

4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物8)；

4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチ

50

ルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物9);
 4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-
 フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物10);
 4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-
 -メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物11);
 4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
 ペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物12);
 4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メ
 チル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物13);
 4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒド
 ロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物14);
 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-
 p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物15);
 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジ
 ヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物16);
 4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチル
 ペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物17);
 4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ
 -4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化
 合物18);
 4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシ
 プロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物19);
 3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-
 4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物20);
 3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-
 4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物21);
 4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4
 ,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物
 22);
 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4
 ,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物
 23);
 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロ
 フェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物24);
 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メトキシブチル)-5
 -メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物25);
 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)
 -N,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物26);
 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-
 (4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化
 合物28);
 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4
 -ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物29
);
 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロ
 ピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物30);
 メチル 3-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5
 -ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物31);
 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エトキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5
 -メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物32);

10

20

30

40

50

- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物33);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物34);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物35);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物36);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物37);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物38);
- 4-ブチル-N-(3-クロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物39);
- 4-ブチル-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物40);
- 4-ブチル-N-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物41);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((S)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物42);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((R)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物43);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物44);
- 4-ブチル-N-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物45);
- 4-ブチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物46);
- 4-ブチル-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物47);
- 4-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物48);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物49);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物50);
- 4-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物51);
- 4-ブチル-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物52);
- 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物53);
- 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物54);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物55);
- 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物56);
- 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物57);

10

20

30

40

50

- 4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物58);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物59);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物60);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物61);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物62);
- 3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物63);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物64);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物65);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物66);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物67);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物68);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物69);
- 4-ブチル-N-(2-フルオロエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物70);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物71);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-ネオペンチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物72);
- 4-ブチル-N-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物73);
- 4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物74);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)ブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物75);
- 4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物76);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物77);
- N-ベンジル-4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物78);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物79);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物80);
- メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物81);
- 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)酢酸(化合物82);

10

20

30

40

50

- 4-ブチル-N-(2-シアノエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物83);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物84);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物85);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物86);
- 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物89);
- 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物90);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物91);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物92);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物93);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物94);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物95);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物96);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物97);
- メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物98);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物99);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物100);
- 4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物101);
- 4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物102);
- メチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物103);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロ

10

20

30

40

50

ピルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物104);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物105);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物106);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物107);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物108);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物109);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物110);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物111);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物112);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物113);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物114);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物115);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物116);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物117);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物118);

メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物119);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物120);

メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物121);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物122);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物123);

10

20

30

40

50

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2,4-ジヒドロキシブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物124);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物125);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物126);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物127);

10

2-ヒドロキシエチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物128);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物129);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物130);

メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物131);

20

(2S)-メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物132);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物133);

メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物134);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物135);

5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物136);

30

メチル 2-(5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)アセテート(化合物137);

tert-ブチル 2-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物138);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物139);

(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物140);

40

(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物141);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物142);

(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物143);

50

(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物144);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-エチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物145);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-N-((4-シクロプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物146);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物147);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物148);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物149);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物150);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-メトキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物151);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物152);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物153);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物154);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物155);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物156);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物157);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物158);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物159);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物160);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((7-メチル-

10

20

30

40

50

- 4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物161);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物162);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((2,8-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物163);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,5-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物164);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物165);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物166);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物167);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物168);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物169);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物170);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物171);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物172);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物173);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物174);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6S)-6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物175);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物176);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物177);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aS)-ヘキサヒドロ

10

20

30

40

50

-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物178);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物179);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物180);

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物181);

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物182);

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物183);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物184);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物185);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物186);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキサタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物187);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物188);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物189);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物190); および

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキサタン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物191)。

【請求項 2 4】

下記からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体:

10

20

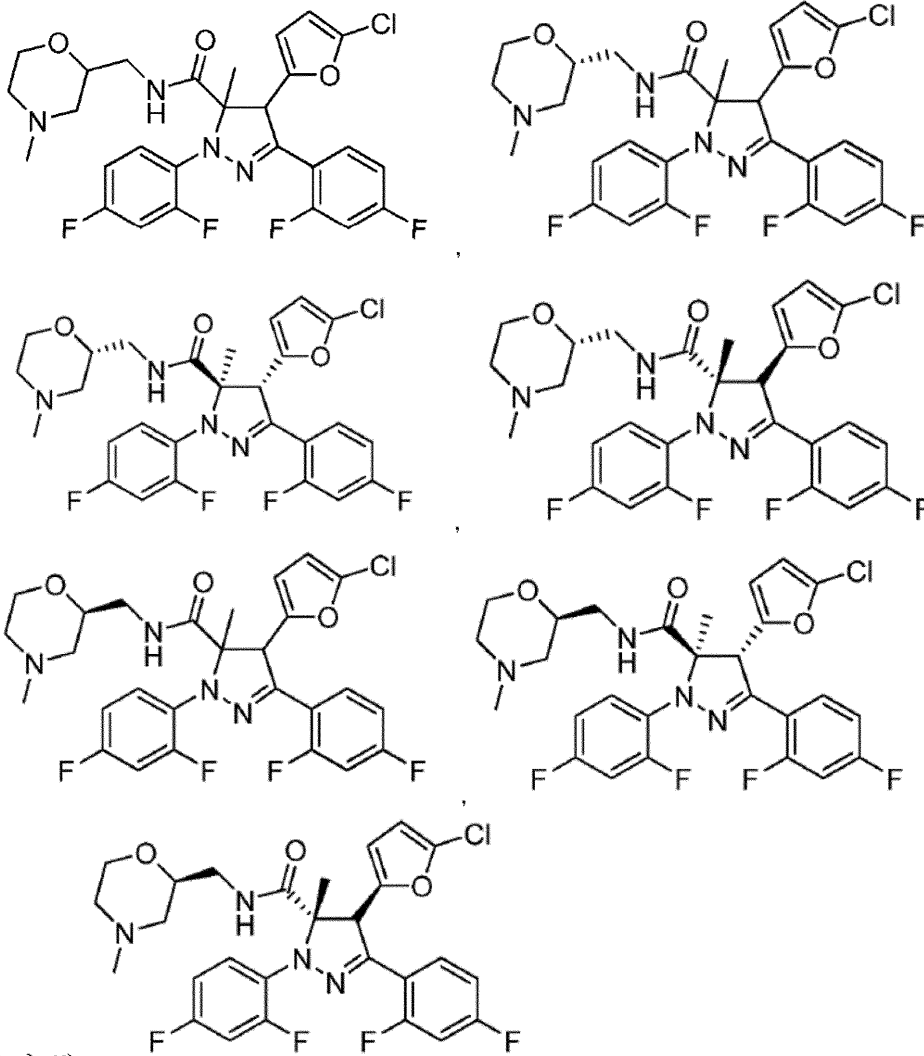
30

40

50



下記からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体:



および

。

【請求項 26】

(i) 請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体と；

(ii) 薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 27】

請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体の治療有効量を含む、がん性状態を有する対象を処置するための薬学的組成物であって、

該がん性状態がGLIタンパク質を発現することを特徴とする、薬学的組成物。

【請求項 28】

請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体の治療有効量を含む、がん性状態を有する対象を処置するための薬学的組成物であって、

該がん性状態がRAS変異がんである、薬学的組成物。

【請求項 29】

請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体の治療有効量を含む、対象において線維症を処置するための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年6月29日出願の米国特許仮出願第62/356,261号の米国特許法第119条(e)項による優先権を主張するものであり、その開示は全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

序論

胚形成、組織再生、および発がんの最中にヘッジホッグ(ShhまたはHh)、WNT、FGF、およびBMPシグナル伝達経路は一緒にネットワークを形成する。Hhシグナル伝達経路の異常活性化により、種々のヒト腫瘍において病理学的事象が生じることがある。さらに、Hhシグナル伝達経路は線維症において重要な役割を果たす。Hhシグナル伝達は、間質細胞を活性化することで間質細胞および上皮細胞の増殖を増加させることがあり、また、筋線維芽細胞の分化転換および増殖にも関与している。ヘッジホッグは、パッチド1(PATCHED1)(ptch1)およびスーズンド(SMOOTHENED)(smo)を含む膜貫通タンパク質複合体に結合して、GLIジンクフィンガー転写因子の転写を生じさせるタンパク質キナーゼAの阻害を含む一連の細胞質シグナル伝達事象を誘発することにより、Hhシグナル伝達を開始させる、組織傷害に応答して分泌される糖タンパク質である。次に、ジンクフィンガー転写因子のGLIファミリーは、細胞外Hh刺激を状況依存的かつ細胞型特異的に規定の転写プログラムに翻訳する(Ruiz I Altaba et al., 2002, Nat. Rev. Cancer 2:361-72 (非特許文献1))。

【0003】

GLIタンパク質を含むいくつかのタンパク質がHhシグナル伝達の媒介に関与している(Katoh and Katoh, 2005, Cancer Biol. Ther. 4:1050-4 (非特許文献2))。脊椎動物は少なくとも3つの別個のGLIタンパク質、すなわちGLI(GLI1とも呼ばれる)、GLI2、およびGLI3を有する。これらのタンパク質は、ジンクフィンガー転写因子のGLIファミリーのメンバーであり、高度に保存されたC₂-H₂ジンクフィンガードメイン(5個のジンクフィンガーDNA結合モチーフを有する)をショウジョウバエ(*Drosophila*)のキューピタスインターラプタス(*Cubitus interruptus*)(Ci)および線虫(*Caenorhabditis elegans*)の性決定遺伝子*tra-1*と共有している(Hui et al., 1994, Dev. Biol. 162:402-13 (非特許文献3))。

【0004】

ショウジョウバエおよびマウスの発生におけるHhシグナル伝達に関して研究が進められたが、ヒトのがんおよび線維症においてHhシグナル伝達とGLI活性とに反応して活性化される分子機構、腫瘍形成プログラム、および線維形成経路に関する理解はなお限定的である。但し、Hh関連のがんおよび線維症に共通する性質は、1つまたは複数のGLIタンパク質の発現レベルの増大である。

【0005】

RASは、タンパク質の低分子量GTPアーゼクラスに属する関連タンパク質のファミリーである。低分子量GTPアーゼは、グアノシン三リン酸(GTP)に結合しかつそれを加水分解することができる、サイトゾルに見られる加水分解酵素のファミリーである。したがって、RASタンパク質は細胞内のシグナルの伝達に関与している。例えば、RASは、入力シグナルによって活性化されると、続いて他のタンパク質のスイッチをオンにし、これにより、細胞成長、細胞分化、および細胞生存に関与する遺伝子が活性化される。結果として、Ras遺伝子の変異により、変異RASタンパク質、例えば野生型RASよりも活性が高いRASタンパク質が産生されうる。これにより、入力細胞シグナルの非存在下でも、予定外の過度に活動的なシグナル伝達が細胞内で引き起こされうる。RASシグナルが細胞成長、細胞分化、および細胞生存に関与していることから、過度に活動的なRASシグナル伝達はがんを引き起こしうる。さらに、RASシグナル伝達は特定の腫瘍の形成中にヘッジホッグシグナル伝達を誘導しうる。例えば、Ras活性化は腫瘍形成中にヘッジホッグシグナル伝達を調節

10

20

30

40

50

しうる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Ruiz I Altaba et al., 2002, Nat. Rev. Cancer 2:361-72

Katoh and Katoh, 2005, Cancer Biol. Ther. 4:1050-4

Hui et al., 1994, Dev. Biol. 162:402-13

【発明の概要】

【0007】

概要

本開示は、腫瘍形成、腫瘍成長、および腫瘍生存を阻害する化合物、組成物、および方法に関する。本組成物は、がんの処置に有効な化合物を含む。本開示はまた、線維症を阻害する化合物、組成物、および方法に関する。本組成物は、線維症の処置に有効な化合物を含む。

【0008】

いくつかの場合では、本組成物は、ヘッジホッグおよびGLIのシグナル伝達経路を阻害するために有効な化合物を含む。例えば、本化合物、組成物、および方法は、GLIタンパク質が過剰発現しているがんを処置する際に使用される。いくつかの場合では、本化合物、組成物、および方法は、GLIタンパク質が過剰発現している線維症を処置する際に使用される。いくつかの場合では、本化合物、組成物、および方法は、RAS変異がん(例えば、変異RASタンパク質を過剰発現するがん)を処置する際に使用される。

【0009】

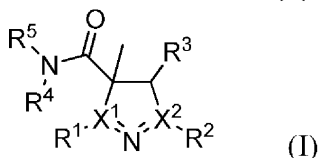
本開示の態様は、様々な種類のがんの処置に有用な化合物、薬学的組成物、キット、および方法を提供する。そのようながんとしては、肺がん(例えばNSCLC)、結腸がん、膵がん、乳がん、中皮腫、黒色腫、肉腫、前立腺がん、卵巣がん、腎がん、食道がん、胃がん、肝細胞がん、上咽頭がん、神経膠腫などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0010】

本開示の態様は、様々な種類の線維症の処置に有用な化合物、薬学的組成物、キット、および方法を提供する。処置可能な種類の線維症としては、腎線維症、肺線維症、肝硬変、心内膜心筋線維症、関節線維症、クローン病、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0011】

本開示の局面は、式(I):



の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体を含み、
式中、

X¹およびX²はそれぞれ独立してNまたはCであり、ここで、X¹およびX²の一方はNでありかつX¹およびX²の一方はCであり、したがって、環のNは、CであるX¹およびX²のいずれかと二重結合を形成し;

R¹はアリールまたは置換アリールであり;

R²はアリールまたは置換アリールであり;

R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;

R⁴は水素、アルキル、および置換アルキルより選択され; かつ

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキ

ニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。

【0012】

いくつかの態様では、 X^1 はNでありかつ X^2 はCである。

【0013】

いくつかの態様では、 X^1 はCでありかつ X^2 はNである。

【0014】

いくつかの態様では、 R^1 は置換アリールである。

【0015】

いくつかの態様では、 R^2 は置換アリールである。

10

【0016】

いくつかの態様では、 R^3 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。

【0017】

いくつかの態様では、 R^4 は水素である。

【0018】

いくつかの態様では、 R^4 はアルキルまたは置換アルキルである。

【0019】

いくつかの態様では、 R^5 は置換アルキルである。

【0020】

いくつかの態様では、 R^5 は、5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル; 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル; 3-メトキシプロピル; 3-オキソ-3-メトキシプロピル; 2-メトキシエチル; 3-(ジメチルアミノ)プロピル; 4-メトキシブチル; 2-エトキシエチル; 5-ヒドロキシペンチル; 6-ヒドロキシヘキシル; 4-ヒドロキシブチル; および酢酸メチルより選択される。

20

【0021】

いくつかの態様では、 R^5 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

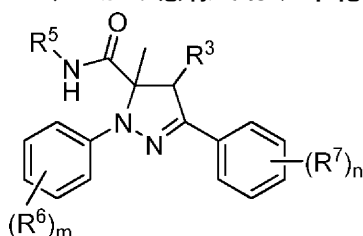
【0022】

いくつかの態様では、 R^5 は、(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル; 4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル; 3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル; 3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル; 3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル; オキセタン-3-イル; 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル; 6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; および6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; またはその立体異性体より選択される。

30

【0023】

いくつかの態様では、本化合物は、式(Ia):



(Ia)

40

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体であり、式中、

R^3 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ア

50

リール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され; かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1~5の整数より選択される。

【0024】

いくつかの態様では、R³はC₁~C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。

【0025】

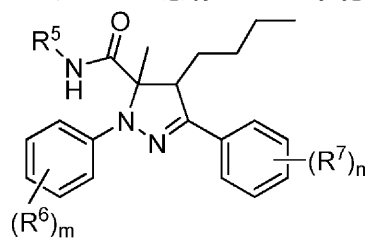
いくつかの態様では、少なくとも1個のR⁶はハロゲンである。

【0026】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR⁷はハロゲンである。

【0027】

いくつかの態様では、本化合物は、式(Ib):



(Ib)

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体であり、式中、

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され; かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1~5の整数より選択される。

【0028】

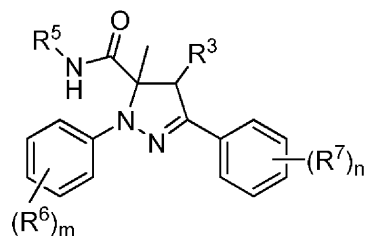
いくつかの態様では、少なくとも1個のR⁶はハロゲンである。

【0029】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR⁷はハロゲンである。

【0030】

いくつかの態様では、本化合物は、式(Ic):



(Ic)

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体であり、式中、

R³はフラニルまたは置換フラニルであり;

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され; かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ

シ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1～5の整数より選択される。

【0031】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR⁶はハロゲンである。

【0032】

いくつかの態様では、少なくとも1個のR⁷はハロゲンである。

【0033】

いくつかの態様では、本化合物は以下より選択される：

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物1);

10

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物2);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物3);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物4);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物5);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物6);

20

4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物7);

4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物8);

4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物9);

4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物10);

4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物11);

30

4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物12);

4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物13);

4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物14);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物15);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物16);

40

4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物17);

4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物18);

4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物19);

3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物20);

3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-

50

- 4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物21);
- 4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物22);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物23);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物24);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メトキシブチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物25);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-N,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物26);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物28);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物29);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物30);
- メチル 3-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物31);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エトキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物32);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物33);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物34);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物35);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物36);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物37);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物38);
- 4-ブチル-N-(3-クロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物39);
- 4-ブチル-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物40);
- 4-ブチル-N-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物41);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((S)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物42);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((R)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物43);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物44);
- 4-ブチル-N-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,

10

20

30

40

50

- 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物45);
- 4-ブチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物46);
- 4-ブチル-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物47);
- 4-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物48);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物49);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物50);
- 4-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物51);
- 4-ブチル-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物52);
- 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物53);
- 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物54);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物55);
- 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物56);
- 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物57);
- 4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物58);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物59);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物60);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物61);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物62);
- 3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物63);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物64);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物65);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物66);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物67);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物68);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物69);
- 4-ブチル-N-(2-フルオロエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒ

- ドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物70);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物71);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-ネオペンチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物72);
- 4-ブチル-N-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物73);
- 4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物74);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)ブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物75);
- 4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物76);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物77);
- N-ベンジル-4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物78);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物79);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物80);
- メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物81);
- 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)酢酸(化合物82);
- 4-ブチル-N-(2-シアノエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物83);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物84);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物85);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物86);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物87);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物88);
- 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物89);
- 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物90);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物91);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物92);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カ

ルボキサミド(化合物93);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物94);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物95);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物96);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物97);

メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物98);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物99);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物100);

4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物101);

4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物102);

メチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物103);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物104);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物105);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物106);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物107);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物108);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物109);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物110);

10

20

30

40

50

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物111);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物112);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物113);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物114);

10

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物115);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物116);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物117);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物118);

メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物119);

20

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物120);

メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物121);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物122);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物123);

30

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2,4-ジヒドロキシブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物124);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物125);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物126);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物127);

40

2-ヒドロキシエチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物128);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物129);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物130);

メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物131);

50

(2S)-メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物132);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物133);

メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物134);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物135);

5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物136);

メチル 2-(5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)アセテート(化合物137);

tert-ブチル 2-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物138);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物139);

(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物140);

(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物141);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物142);

(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物143);

(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物144);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-エチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物145);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-N-((4-シクロプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物146);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物147);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物148);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物149);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物150);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-メトキシ-1-メチ

10

20

30

40

50

ルピペリジン-4-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物151);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物152);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物153);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物154);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物155);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物156);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物157);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物158);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物159);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物160);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物161);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物162);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((2,8-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物163);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,5-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物164);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物165);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物166);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物167);

10

20

30

40

50

- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物168);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物169);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物170);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物171);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物172);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物173);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物174);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6S)-6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物175);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物176);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物177);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物178);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物179);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物180);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物181);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物182);
- 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物183);
- 4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物184);

10

20

30

40

50

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物185);
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物186);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物187);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物188);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物189);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物190); および

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物191)。

【0034】

本開示の局面は、本明細書に開示される化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を含む。

【0035】

本開示の局面は、がん性状態を有する対象を処置するための方法を含む。本方法は、対象に本開示の化合物または薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含み、がん性状態はGLIタンパク質を発現することを特徴とし、かつ、投与する段階により対象が処置される。

【0036】

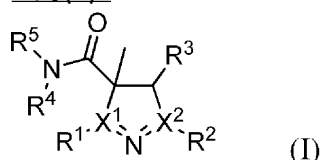
本開示の局面は、がん性状態を有する対象を処置するための方法を含む。本方法は、対象に本開示の化合物または薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含み、がん性状態はRAS変異がんであり、かつ投与する段階により対象が処置される。

【0037】

本開示の局面は、対象において線維症を処置するための方法を含む。本方法は、対象に本開示の化合物または薬学的組成物の治療有効量を投与する段階を含み、投与する段階により対象において線維症が処置される。

[本発明1001]

式(I):



の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体:

式中、

X¹およびX²はそれぞれ独立してNまたはCであり、ここで、X¹およびX²の一方はNでありかつX¹およびX²の一方はCであり、したがって、環のNは、CであるX¹およびX²のいずれかと二重結合を形成し;

R¹はアリールまたは置換アリールであり;

R²はアリールまたは置換アリールであり;

R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;

R⁴は水素、アルキル、および置換アルキルより選択され; かつ

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。

[本発明1002]

X¹がNでありかつX²がCである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

X¹がCでありかつX²がNである、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

R¹が置換アリールである、本発明1001の化合物。

10

[本発明1005]

R²が置換アリールである、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

R³がC₁~C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

R⁴が水素である、本発明1001の化合物。

[本発明1008]

R⁴がアルキルまたは置換アルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1009]

20

R⁵が置換アルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1010]

R⁵が、5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル; 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル; 3-メトキシプロピル; 3-オキソ-3-メトキシプロピル; 2-メトキシエチル; 3-(ジメチルアミノ)プロピル; 4-メトキシブチル; 2-エトキシエチル; 5-ヒドロキシペンチル; 6-ヒドロキシヘキシル; 4-ヒドロキシブチル; および酢酸メチルより選択される、本発明1009の化合物。

[本発明1011]

R⁵がヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである、本発明1001の化合物。

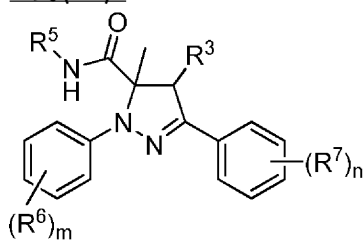
[本発明1012]

R⁵が、(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル; 4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル; 3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル; 3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル; 3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル; オキセタン-3-イル; 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル; 6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; および6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; またはその立体異性体より選択される、本発明1011の化合物。

30

[本発明1013]

式(Ia):



40

の化合物である本発明1001の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体;

式中、

R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ア

50

リール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;
 R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキ
 ニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ア
 リール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され; かつ
 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキ
 シ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、 m および n はそれぞれ独立
 して1~5の整数より選択される。

[本発明1014]

R^3 が $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される、
 本発明1013の化合物。

10

[本発明1015]

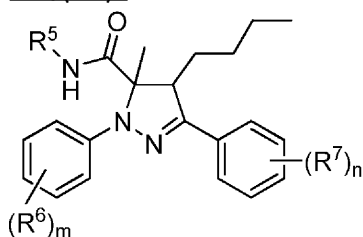
少なくとも1個の R^6 がハロゲンである、本発明1013の化合物。

[本発明1016]

少なくとも1個の R^7 がハロゲンである、本発明1013の化合物。

[本発明1017]

式(Ib):



(Ib)

20

の化合物である本発明1001の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異
 性体:

式中、

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキ
 ニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ア
 リール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され; かつ
 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキ
 シ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、 m および n はそれぞれ独立
 して1~5の整数より選択される。

30

[本発明1018]

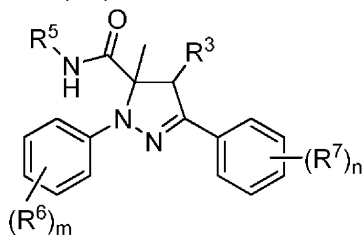
少なくとも1個の R^6 がハロゲンである、本発明1017の化合物。

[本発明1019]

少なくとも1個の R^7 がハロゲンである、本発明1017の化合物。

[本発明1020]

式(Ic):



(Ic)

40

の化合物である本発明1001の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異
 性体:

式中、

50

R³はフラニルまたは置換フラニルであり;

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1~5の整数より選択される。

[本発明1021]

少なくとも1個のR⁶がハロゲンである、本発明1020の化合物。

[本発明1022]

少なくとも1個のR⁷がハロゲンである、本発明1020の化合物。

[本発明1023]

以下より選択される、本発明1001の化合物:

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物1);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物2);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物3);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物4);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物5);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物6);

4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物7);

4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物8);

4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物9);

4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物10);

4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物11);

4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物12);

4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物13);

4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物14);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物15);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物16);

4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物17);

4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物18);

10

20

30

40

50

4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物19);

3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物20);

3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物21);

4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物22);

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物23);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物24);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メトキシブチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物25);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-N,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物26);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物28);

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物29);

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物30);

メチル 3-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物31);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エトキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物32);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物33);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物34);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物35);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物36);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物37);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物38);

4-ブチル-N-(3-クロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物39);

4-ブチル-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物40);

4-ブチル-N-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物41);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((S)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物42);

10

20

30

40

50

- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((R)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物43);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物44);
- 4-ブチル-N-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物45);
- 4-ブチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物46);
- 4-ブチル-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物47);
- 4-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物48);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物49);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物50);
- 4-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物51);
- 4-ブチル-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物52);
- 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物53);
- 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物54);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物55);
- 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物56);
- 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物57);
- 4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物58);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物59);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物60);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物61);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物62);
- 3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物63);
- 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物64);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物65);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物66);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物67);

10

20

30

40

50

- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物68);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物69);
- 4-ブチル-N-(2-フルオロエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物70);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物71);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-ネオペンチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物72);
- 4-ブチル-N-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物73);
- 4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物74);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)ブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物75);
- 4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物76);
- 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物77);
- N-ベンジル-4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物78);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物79);
- 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物80);
- メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物81);
- 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)酢酸(化合物82);
- 4-ブチル-N-(2-シアノエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物83);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物84);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物85);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物86);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物87);
- 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物88);
- 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物89);
- 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物90);
- 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(

10

20

30

40

50

化合物91);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物92);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物93);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物94);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物95);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物96);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物97);

メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物98);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物99);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物100);

4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物101);

4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物102);

メチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物103);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物104);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物105);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物106);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物107);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物108);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(2-(メチルスルホ

10

20

30

40

50

ニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物109);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物110);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物111);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物112);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物113);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物114);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物115);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物116);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物117);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物118);

メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物119);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物120);

メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物121);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物122);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物123);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2,4-ジヒドロキシブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物124);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物125);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物126);

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物127);

2-ヒドロキシエチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物128);

10

20

30

40

50

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物129);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物130);

メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物131);

(2S)-メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物132);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物133);

メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物134);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物135);

5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物136);

メチル 2-(5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)アセテート(化合物137);

tert-ブチル 2-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物138);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物139);

(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物140);

(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物141);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物142);

(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物143);

(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物144);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-エチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物145);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-N-((4-シクロプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物146);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物147);

10

20

30

40

50

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-N-((4-メチル
モルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物148);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-
4-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ
ド(化合物149);

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル
)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ
ド(化合物150);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-メトキシ-1-メチ
ルピペリジン-4-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物151);

10

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(メトキシメチル)
-1-メチルピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物152);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチ
ルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物153);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)
-1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物154);

20

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセ
タン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物1
55);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)
オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物15
6);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-(ジメチルアミノ
)オキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物157);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-((ジメチルアミノ
)メチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物158);

30

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,6-ジメチルモル
ホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物
159);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,6,6-トリ
メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化
合物160);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((7-メチル
-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-
カルボキサミド(化合物161);

40

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((8-メチル
-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5
-カルボキサミド(化合物162);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((2,8-ジメチル-5-オ
キサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾ
ール-5-カルボキサミド(化合物163);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,5-ジメチルモル
ホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物
164);

50

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物165);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物166);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物167);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物168);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物169);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物170);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物171);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物172);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物173);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物174);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6S)-6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物175);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物176);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物177);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物178);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物179);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物180);

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物181);

10

20

30

40

50

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物182);

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物183);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物184);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物185);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物186);

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物187);

4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物188);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物189);

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物190);
および

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物191)。

[本発明1024]

(i) 本発明1001~1023のいずれかの化合物と;

(ii) 薬学的に許容される担体と

を含む、薬学的組成物。

[本発明1025]

がん性状態を有する対象に、本発明1001~1023のいずれかの化合物または本発明1024の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階

を含む、該対象を処置するための方法であって、

該がん性状態がGLIタンパク質を発現することを特徴とし、かつ該投与する段階により該対象が処置される、方法。

[本発明1026]

がん性状態を有する対象に、本発明1001~1023のいずれかの化合物または本発明1024の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階

を含む、該対象を処置するための方法であって、

該がん性状態がRAS変異がんであり、かつ該投与する段階により該対象が処置される、方法。

[本発明1027]

対象に本発明1001~1023のいずれかの化合物または本発明1024の薬学的組成物の治療有効量を投与する段階

を含む、該対象において線維症を処置するための方法であって、

該投与する段階により該対象において線維症が処置される、方法。

【発明を実施するための形態】

【0038】

10

20

30

40

50

詳細な説明

本開示の局面は、対象におけるがんの処置に有用な化合物、薬学的組成物、方法、およびキットを含む。いくつかの場合では、がん性状態はGLIポリペプチドを発現することを特徴とする。いくつかの場合では、がん性状態はRAS変異がん(例えば、変異RASタンパク質が過剰発現しているがん)である。本化合物、薬学的組成物、方法、およびキットは対象における線維症の処置にも有用である。

【0039】

本開示の態様を説明する前に、本発明が、記載される特定の態様に限定されず、したがって変形が当然ありうるということを理解されたい。また、本発明の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることから、本明細書において使用される用語法が、特定の態様のみを記述するためのものであり、限定的であるようには意図されていないということも理解されたい。

【0040】

値の範囲が示される場合、該範囲の上限と下限との間の、文脈上別途明らかな断りがない限りは下限の単位の10分の1単位までの各介在値、および上記範囲内の任意の他の記載値または介在値が、本態様内に包含されるということを理解されたい。これらの小範囲の上限および下限は、上記範囲におけるいずれかの限界が特に除外されることを前提として、独立して小範囲に含まれうるものであり、やはり本態様に包含される。上記範囲が一方または両方の限界を含む場合、含まれる一方または両方の限界を除外する範囲も本態様に含まれる。

【0041】

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の任意の方法および材料を本発明の実施および試験に使用してもよいが、例示的な方法および材料をここで説明する。

【0042】

本明細書に引用されるすべての公報および特許は、個々の公報または特許が参照により組み入れられるように具体的かつ個別的に指示されたかのように、参照により本明細書に組み入れられるものであり、かつ、公報がそれに関連して引用される方法および/または材料を開示および記載するために、参照により本明細書に組み入れられる。任意の公報の引用は、出願日前のその開示内容に関する引用であり、本発明が先行発明による当該公報に先行する資格がないことの承認として解釈されるべきではない。さらに、示される公開日は実際の公開日と異なることがあり、実際の公開日は独立して確認する必要がある。

【0043】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される単数形「1つの(a)」、「1つの(and)」、および「その(the)」が、文脈上別途明らかな断りがない限り、複数の参照対象を含むということに留意しなければならない。したがって、例えば、「化合物」に対する言及は、複数の当該化合物および当業者に公知のその等価物などを含む。

【0044】

用語

別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が通常理解する意味を有する。以下の参照文献は、本発明において使用される多くの用語の一般的定義を当業者に示すものである: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); および Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。別途指定がない限り、本明細書において使用される以下の用語は上記参照文献に基づく意味を有する。

【0045】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖炭化水素基を

10

20

30

40

50

意味するものであり、指定の炭素原子数を有する(例えばC₁～C₁₀は1～10個の炭素を意味する)二価基または多価基を含みうる。飽和炭化水素基の例としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ならびに、例えばn-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルの同族体および異性体などのような基が挙げられる。

【0046】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、1個または複数の二重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。アルケニル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、および3-(1,4-ペンタジエニル)、ならびに高次同族体および異性体が挙げられる。

10

【0047】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、1個または複数の三重結合を有する不飽和アルキル基を意味する。アルキニル基の例としてはエチニル(アセチレニル)、1-プロピニル、1-および2-ブチニル、ならびに高次同族体および異性体が挙げられる。

【0048】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、1個の環、または縮合もしくは共有結合した複数の環(例えば最大3個の環)でありうる、5～12個の環員を有する多価不飽和芳香族炭化水素置換基を意味する。アリール基の非限定的な例としてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、およびベンジルが挙げられる。他のアリール基も本態様において有用である。

20

【0049】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3～15個の炭素と、縮合または共有結合可能な1～3個の環とを有する、飽和環状炭化水素を意味する。本態様において有用なシクロアルキル基としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるがそれらに限定されない。本態様において有用なビスシクロアルキル基としては[3.3.0]ビスシクロオクタニル、[2.2.2]ビスシクロオクタニル、[4.3.0]ビスシクロノナン、[4.4.0]ビスシクロデカン(デカリン)、スピロ[3.4]オクタニル、スピロ[2.5]オクタニルなどが挙げられるがそれらに限定されない。

【0050】

本明細書において使用される「シクロアルケニル」という用語は、3～15個の炭素と、縮合または共有結合可能な1～3個の環とを有する、不飽和環状炭化水素を意味する。本態様において有用なシクロアルケニル基としてはシクロペンテニル、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が挙げられるがそれらに限定されない。ビスシクロアルケニル基も本態様において有用である。

30

【0051】

本明細書において使用される「ハロゲン」という用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、およびヨウ素(I)を含む元素を意味する。

【0052】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、1個の環、または縮合もしくは共有結合した環中にN、O、もしくはSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を有する複数の環(例えば最大3個の環)でありうる、5～12個の環員を有する多価不飽和芳香族炭化水素置換基を意味する。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を通じて分子の残りに結合していてもよく、ヘテロアリール基は、ヘテロアリール基の炭素原子を通じて分子の残りに結合していてもよい。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、2-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-

40

50

ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが挙げられる。本態様において有用なさらなるヘテロアリアル基としては、ピリジルN-オキシド、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、または置換、特に一置換もしくは二置換されたこれらの基のいずれかが挙げられる。

【0053】

本明細書において使用される「ヘテロシクリル」という用語は、3～15個の環員と、縮合または共有結合可能でかつ環中にN、O、またはSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を有する1～3個の環とを有する、飽和環状炭化水素を意味する。さらに、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りに結合する位置を占めうる。ヘテロシクリル基の例としては1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、オキシラニル、オキセタニル、ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル、ヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-6-イルなどが挙げられる。

【0054】

「アルコキシ」とは-O-アルキル基を意味し、ここで、アルキルは本明細書に定義の通りである。アルコキシとしては例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシなどが挙げられる。「アルコキシ」という用語はアルケニル-O-基、シクロアルキル-O-基、シクロアルケニル-O-基、およびアルキニル-O-基も意味し、ここで、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルは本明細書に定義の通りである。

【0055】

「置換アルコキシ」という用語は置換アルキル-O-基、置換アルケニル-O-基、置換シクロアルキル-O-基、置換シクロアルケニル-O-基、および置換アルキニル-O-基を意味し、ここで置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、および置換アルキニルは本明細書に定義の通りである。

【0056】

「アミノ」とは-NH₂基を意味する。

【0057】

「置換アミノ」という用語は-NRR基を意味し、ここで各Rは独立して水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群より選択されるが、但し、少なくとも1個のRは水素ではない。

【0058】

「アシルアミノ」とは-NR²⁰C(O)アルキル基、-NR²⁰C(O)置換アルキル基、NR²⁰C(O)シクロアルキル基、-NR²⁰C(O)置換シクロアルキル基、-NR²⁰C(O)シクロアルケニル基、-NR²⁰C(O)置換シクロアルケニル基、-NR²⁰C(O)アルケニル基、-NR²⁰C(O)置換アルケニル基、-NR²⁰C(O)アルキニル基、-NR²⁰C(O)置換アルキニル基、-NR²⁰C(O)アリール基、-NR²⁰C(O)置換アリール基、-NR²⁰C(O)ヘテロアリール基、-NR²⁰C(O)置換ヘテロアリール基、-NR²⁰C(O)複素環基、および-NR²⁰C(O)置換複素環基を意味し、ここでR²⁰は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

【0059】

「アミノカルボニル」、または「アミノアシル」という用語は-C(O)NR²¹R²²基を意味し、ここでR²¹およびR²²は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群より独立して選択され、R²¹およびR²²はそこに結合している窒素と一緒になって複素環基または置換複素環基を形成してもよく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

10

【0060】

「スルホニル」とは、SO₂-アルキル基、SO₂-置換アルキル基、SO₂-アルケニル基、SO₂-置換アルケニル基、SO₂-シクロアルキル基、SO₂-置換シクロアルキル基、SO₂-シクロアルケニル基、SO₂-置換シクロアルケニル基、SO₂-アリール基、SO₂-置換アリール基、SO₂-ヘテロアリール基、SO₂-置換ヘテロアリール基、SO₂-複素環基、およびSO₂-置換複素環基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書に定義の通りである。スルホニルとしては例えばメチル-SO₂-、フェニル-SO₂-、および4-メチルフェニル-SO₂-が挙げられる。

20

【0061】

「オキシ」とは原子(=O)を意味する。

【0062】

「アシルオキシ」という用語は、アルキル-C(O)O-基、置換アルキル-C(O)O-基、シクロアルキル-C(O)O-基、置換シクロアルキル-C(O)O-基、アリール-C(O)O-基、ヘテロアリール-C(O)O-基、およびヘテロシクリル-C(O)O-基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。

【0063】

「カルボキシエステル」もしくは「カルボキシエステル」、または「カルボキシアルキル」もしくは「カルボキシアルキル」という用語は、-C(O)O-アルキル基、-C(O)O-置換アルキル基、-C(O)O-アルケニル基、-C(O)O-置換アルケニル基、-C(O)O-アルキニル基、-C(O)O-置換アルキニル基、-C(O)O-アリール基、-C(O)O-置換アリール基、-C(O)O-シクロアルキル基、-C(O)O-置換シクロアルキル基、-C(O)O-シクロアルケニル基、-C(O)O-置換シクロアルケニル基、-C(O)O-ヘテロアリール基、-C(O)O-置換ヘテロアリール基、-C(O)O-複素環基、および-C(O)O-置換複素環基を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

30

【0064】

「シアノ」または「ニトリル」とは-CN基を意味する。

【0065】

本明細書において使用される「立体異性体」という用語は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有する本態様の化合物を意味する。ラセミ体、ジアステレオマー、鏡像異性体、幾何異性体(すなわちシス/トランス異性体)、および個々の立体異性体はすべて本態様の範囲内に包含されるように意図されている。

40

【0066】

「標識」または「検出可能部分」とは、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、化学的、または他の物理的手段により検出可能な組成物のことである。例えば、有用な標識

50

としては、 ^3H 、 ^{125}I 、 ^{32}P 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素(例えばELISAにおいて一般的に使用される酵素)、ビオチン、ジゴキシゲニン、またはハプテン、および、例えば放射標識を小分子化合物に組み込むことで検出可能になりうるタンパク質または他の実体が挙げられる。標識は任意の位置で化合物に組み込まれる。

【0067】

「薬学的に許容される」という用語は、ヒト対象などの対象に投与される際に、生理学的に許容され、かつ、通常はアレルギー反応または同様の有害反応を生じさせない、組成物を意味する。例えば、「薬学的に許容される」という用語は、ヒトなどの動物における使用に関して、連邦政府もしくは州政府の規制当局に承認されているかまたは米国薬局方もしくは他の一般に認知されている薬局方のリストに挙げられていることを意味することもある。

10

【0068】

本明細書において、「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを意味するように互換的に使用される。これらの用語は、1個または複数のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工的化学模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然アミノ酸ポリマー、修飾残基を含む天然アミノ酸ポリマー、および非天然アミノ酸ポリマーに適用される。

【0069】

本明細書において使用される「プロドラッグ」という用語は、本態様の化合物が得られるように生理的条件下で容易に化学変化を受ける化合物を意味する。さらに、プロドラッグは、エクスピボ環境中で化学的または生化学的方法により本態様の化合物に変換される。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬の入った経皮パッチリザーバに入れられる際に、本態様の化合物にゆっくりと変換される。

20

【0070】

本明細書において使用される「塩」という用語は、本明細書に記載の化合物上に見られる置換基に応じて、相対的に無毒の酸または塩基によって調製される化合物の塩を意味する。本態様の化合物が相対的に酸性の官能基を含む場合、該化合物の中性形態と十分な量の所望の塩基とを未希釈でまたは好適な不活性溶媒中で接触させることで、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本態様の化合物が相対的に塩基性の官能基を含む場合、該化合物の中性形態と十分な量の所望の酸とを未希釈でまたは好適な不活性溶媒中で接触させることで、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などの無機酸から誘導される塩、および、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの相対的に無毒の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる(例えばBerge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照)。本態様の特定の化合物は塩基性官能基および酸性官能基の両方を含み、これらの官能基により該化合物は塩基付加塩または酸付加塩に変換可能になる。

30

40

【0071】

従来の様式で塩と塩基または酸とを接触させて親化合物を単離することによって、本化合物の中性形態を再生することができる。本化合物の親形態は、特定の物理的性質、例えば極性溶媒中での溶解性に関して、様々な塩形態と異なるが、他の点では、塩は本態様の化合物の親形態と同等である。

【0072】

本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、溶媒と複合体形成する本態様の

50

化合物を意味する。本態様の化合物と共に溶媒和物を形成可能な溶媒としては、アルコール(メタノール、エタノールなど)、エーテル、アセトン、酢酸エチル、ハロゲン化溶媒(塩化メチレン、クロロホルムなど)、ヘキサン、およびペンタンなどの一般的な有機溶媒が挙げられる。さらなる溶媒としては水が挙げられる。水が複合体形成溶媒である場合、複合体は「水和物」と呼ばれる。

【0073】

「置換された」とは、1個または複数の水素原子がそれぞれ独立して同じまたは異なる置換基で置き換えられた基を意味する。典型的な置換基としては-X、-R¹⁴、-O-、=O、-OR¹⁴、-SR¹⁴、-S-、=S、-NR¹⁴R¹⁵、=NR¹⁴、-CX₃、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)₂O⁻、-S(O)₂OH、-S(O)₂R¹⁴、-OS(O)₂O⁻、-OS(O)₂R¹⁴、-P(O)(O⁻)₂、-P(O)(OR¹⁴)(O⁻)、-OP(O)(OR¹⁴)(OR¹⁵)、-C(O)R¹⁴、-C(S)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、-C(O)O⁻、-C(S)OR¹⁴、-NR¹⁶C(O)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁶C(S)NR¹⁴R¹⁵、-NR¹⁷C(NR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵、および-C(NR¹⁶)NR¹⁴R¹⁵が挙げられるがそれらに限定されず、ここで、各Xは独立してハロゲンであり、「R¹⁴」、「R¹⁵」、「R¹⁶」、および「R¹⁷」は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、-NR¹⁸R¹⁹、-C(O)R¹⁸、または-S(O)₂R¹⁸であり、あるいは、R¹⁸およびR¹⁹は、それらが両方とも結合している原子と一緒にシクロヘテロアルキル環または置換シクロヘテロアルキル環を形成してもよく、「R¹⁸」、「R¹⁹」、および「R²²」はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換ヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。

【0074】

上記定義のすべての置換された基において、それ自体に対するさらなる置換基を有する置換基を定義することで得られるポリマー(例えば、置換アリール基でさらに置換された置換アリール基でそれ自体置換されている置換アリール基を置換基として有する置換アリールなど)が本明細書に含まれるように意図されていないということを理解されたい。そのような場合、そのような置換の最大数は3である。例えば、置換アリール基の連続的置換は置換アリール-(置換アリール)-置換アリールに限定される。

【0075】

本明細書において使用される「生体試料」とは、核酸またはポリペプチドを含む生体組織または生体液の試料のことである。そのような試料は、通常はヒトに由来するが、非ヒト霊長類、またはげっ歯類、例えばマウスおよびラットから単離された組織を含む。生体試料は、生検試料および剖検試料などの組織切片、組織学的目的で採取された凍結切片、血液、血漿、血清、痰、便、涙、粘液、毛髪、皮膚などを含んでもよい。生体試料は、患者組織に由来する外植片ならびに初代細胞培養物および/または形質転換細胞培養物も含む。

「生体試料」とは、動物に由来する細胞もしくは細胞集団またはある量の組織もしくは体液も意味する。ほとんどの場合、生体試料は動物から取り出されているが、「生体試料」という用語は、インビボで、すなわち動物から取り出されことなく分析される細胞または組織も意味する。通常、「生体試料」は動物由来の細胞を含むが、この用語は、がん関連ポリヌクレオチドまたはポリペプチドのレベルを測定するために使用可能な非細胞生体材料、例えば血液、唾液、または尿の非細胞画分も意味する。組織生検材料、血液試料、頬側搔爬物、唾液試料、または乳頭分泌物を含むがそれらに限定されない数多くの種類の生体試料を本態様において使用することができる。本明細書において使用される「組織生検材料」とは、ヒトなどの動物から取り出される、診断分析用の量の組織を意味する。がん患者では、組織を腫瘍から取り出すことで、腫瘍内の細胞の分析を可能にすることができる。「組織生検材料」は、針生検材料、細針生検材料、外科生検材料などの任意の

種類の生検材料を意味しうる。

【0076】

「生体試料を得る」とは、本態様に記載の方法における使用のための生体試料を得ることを意味する。ほとんどの場合、これは患者から細胞試料を取り出すことで行われるが、既に単離された(例えば別の人物により、別の時点で、および/もしくは別の目的で単離された)細胞を使用すること、または本態様の方法をインビボで行うことで達成されてもよい。処置歴または転帰歴を有する保存組織が特に有用である。

【0077】

組織培養における「がん細胞」、「形質転換」細胞、または「形質転換」とは、新たな遺伝子材料の取り込みを必ずしも包含しない自発的なまたは誘導された表現型変化を意味する。形質転換は、形質転換ウイルスの感染および新たなゲノムDNAの組み込みにより、または外来DNAの取り込みにより生じうるが、また、自発的にまたは発がん物質への曝露後に生じ、それによって内在遺伝子に変異することもある。形質転換は細胞の不死化、異常な成長制御、非形態的变化、および/または悪性病変などの表現型変化を伴う(Freshney, Culture of Animal Cells a Manual of Basic Technique (3rd ed. 1994)を参照)。

【0078】

「細胞成長の変化」という語句は、インビトロまたはインビボでの細胞成長および細胞増殖特性の任意の変化、例えば増殖巣の形成、半固体寒天中または軟寒天中での足場非依存性成長、成長接触阻害および成長密度制限の変化、成長因子または血清の必要量の損失、細胞形態の変化、不死化の獲得または損失、腫瘍特異的マーカーの獲得または損失、好適な動物宿主に注射される際に腫瘍を形成または抑制する能力、ならびに/あるいは細胞の不死化を意味する。例えばFreshney, Culture of Animal Cells a Manual of Basic Technique pp. 231-241 (3rd ed. 1994)を参照のこと。

【0079】

「量の相関関係を示す」とは、1つの試料中で決定された、物質、分子、またはマーカー(例えばGliまたはGLI)の量を、別の試料中で決定された、同じ物質、分子、またはマーカーの量と比較することを意味する。別の試料中で決定された、同じ物質、分子、またはマーカーの量は、所与のがんに特異的でありうる。

【0080】

「量を決定すること」という用語の同義語が本態様の範囲内に想定されており、GliもしくはGLIなどの分子の存在を検出、測定、試験、もしくは判定すること、該分子の非存在を検出、測定、試験、もしくは判定すること、該分子の量を検出、測定、試験、もしくは決定すること、または該分子の濃度を検出、測定、試験、もしくは決定することが挙げられるがそれらに限定されない。

【0081】

「決定すること」という用語の同義語が本態様の範囲内に想定されており、本態様の、GLIポリペプチドなどの分子、標識、化合物の存在を検出、測定、アッセイ、試験、もしくは判定すること、該分子、標識、化合物の非存在を検出、測定、アッセイ、試験、もしくは判定すること、該分子、標識、化合物の量を検出、測定、アッセイ、試験、もしくは決定すること、または該分子、標識、化合物の濃度を検出、測定、アッセイ、試験、もしくは決定することが挙げられるがそれらに限定されない。この用語は定性的決定および定量的決定の両方を意味する。

【0082】

Shhシグナル伝達、GLIシグナル伝達、またはWnt2シグナル伝達に関する「下方制御する」または「阻害する」という用語は、Shhシグナル伝達、GLIシグナル伝達、またはWnt2シグナル伝達について公知のアッセイにより測定されるShhシグナル伝達、GLIシグナル伝達、またはWnt2シグナル伝達を部分的または完全に遮断することを意味する。Gタンパク質シグナル伝達またはRASシグナル伝達に関する「下方制御する」または「阻害する」という用語は、Gタンパク質シグナル伝達またはRASシグナル伝達について公知のアッセイにより測定されるGタンパク質シグナル伝達またはRASシグナル伝達を部分的または完全

に遮断することを意味する。例えば、阻害物質は本開示の態様の化合物である。

【0083】

処置のための本態様の化合物の「有効量」、「有効用量」、「十分量」、またはその文法的等価物は、状態を寛解させるために、あるいは、何らかの様式では、状態の症状を減少させるかまたは状態の進行を停止もしくは逆転させるために十分な量のことである。特定の薬学的組成物の投与による特定の状態、例えばがんの症状の寛解とは、恒久的であれ一時的であれ、持続的であれ一過的であれ、該薬学的組成物の投与に関連する任意の軽減を意味する。「有効量」はインビボおよびインビトロで投与可能である。

【0084】

「GLI」という用語はGLIタンパク質のファミリーを意味する。GLIタンパク質としてはGLI1(GLI1とも呼ばれる)、GLI2、およびGLI3が挙げられる。GLIタンパク質の例としてはGLI1、GLI2、およびGLI3が挙げられる。

【0085】

「GLI」ポリペプチドは天然形態または組換え形態の両方を含む。したがって、いくつかの態様では、本明細書に記載のGLIポリペプチドおよびGLIサブドメインポリペプチドは、ヒトGLI配列に対応する配列を含みうる。したがって、例示的なGLIは、本明細書に示されており、当技術分野において公知である。例えば、いくつかの脊椎動物GLI1、GLI2、およびGLI3タンパク質、例えばヒトGLI1(GenBankアクセッション番号NM_005269、P08151)、マウスGLI1(GenBankアクセッション番号NM_010296、AB025922、AAC09169、P47806)、ゼブラフィッシュGLI1(GenBankアクセッション番号NM_178296)、ヒトGLI2(GenBankアクセッション番号NM_030381; NM_030380; NM-030379、DQ086814)、マウスGLI2(GenBankアクセッション番号XM_922107)、ヒトGLI3(GenBankアクセッション番号NM_000168、AJ250408、M57609、P10071、AAY87165)、チンパンジーGLI3(GenBankアクセッション番号NM_001034190、AY665272、Q51S56)、マウスGLI3(GenBankアクセッション番号X95255、NM_008130、NP_032156、Q61602)、ラットGLI3(GenBankアクセッション番号XM_225411)、ゼブラフィッシュGLI3(GenBankアクセッション番号NM_205728、AY377429)が特徴決定されている。

【0086】

GLIタンパク質は、全長GLIタンパク質であってもよく、部分GLIタンパク質、例えばGLIタンパク質のサブドメインであってもよい。例えば、「GLI3」ポリペプチドとは、(i) 少なくとも約100個、150個、200個、250個、300個、500個、またはそれ以上のアミノ酸の領域にわたってGenBankアクセッション番号NM_000168、AJ250408、M57609、P10071、およびAAY87165より選択されるヒトGLI3に対する約60%超のアミノ酸配列同一性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%、またはそれ以上のアミノ酸配列同一性を示すアミノ酸配列を有し、(ii) アミノ酸モチーフFXXΦΦ(F = フェニルアラニン; X = 任意の残基; Φ = 任意の疎水性残基)、例えばアミノ酸配列FDAIIを含み、(iii) 転写活性化ドメインを含み、(iv) GLI DNA結合部位に結合し、かつ/あるいは(v) TAFに結合する、ヒトGLI3のポリペプチドおよび多型バリエーション、多型対立遺伝子、多型変異体を意味する。

【0087】

「GLIタンパク質活性」という用語は、GLIシグナル伝達を意味するものであり、例えば、GLIによる下流遺伝子の転写活性化、GLI DNA結合部位へのGLIタンパク質の結合、および他のタンパク質、例えばTAFへの、またはコアクチベーター、例えばCBP(Crebタンパク質結合タンパク質)へのGLIタンパク質の結合を含む。

【0088】

「Gli」という用語はGLIタンパク質をコードする遺伝子を意味する。したがって、Gli1、Gli2、およびGli3はそれぞれGLI1、GLI2、およびGLI3タンパク質をコードする遺伝子である。

【0089】

10

20

30

40

50

「Gli核酸」または「gliポリヌクレオチド」とは、GLI、GLI2、またはGLI3タンパク質をコードする脊椎動物遺伝子を意味する。「Gli核酸」は天然形態または組換え形態の両方を含む。GliポリヌクレオチドまたはGLIポリペプチドコード配列は、通常はヒトに由来するが、非ヒト霊長類、げっ歯類、例えば、ラット、マウス、もしくはハムスター；雌ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、または他の哺乳動物などであるがそれらに限定されない他の哺乳動物に由来してもよい。本態様を実施するために有用なGli核酸、例えばヒトGli1(GenBankアクセッション番号NM_005269)、マウスGli1(GenBankアクセッション番号NM_010296、AB025922)、ゼブラフィッシュGli1(GenBankアクセッション番号NM_178296)、ヒトGli2(GenBankアクセッション番号NM_030381; NM_030380; NM_030379、DQ086814)、マウスGli2(GenBankアクセッション番号XM_922107)、ヒトGli3(GenBankアクセッション番号NM_000168、AJ250408、M57609)、チンパンジーGli3(GenBankアクセッション番号NM_001034190、AY665272)、マウスGli3(GenBankアクセッション番号X95255、NM_008130)、ラットGli3(GenBankアクセッション番号XM_225411)、ゼブラフィッシュGli3(GenBankアクセッション番号NM_205728、AY377429)がクローニングされて特徴決定されている。Gliポリヌクレオチドは、全長Gliポリヌクレオチド、すなわち、完全GLIタンパク質をコードするポリヌクレオチドであってもよく、GLIタンパク質のサブドメインをコードする部分Gliポリヌクレオチドであってもよい。

10

【0090】

「GLI経路」、「GLIシグナル伝達」、または「GLIシグナル伝達経路」という用語は、互換的に使用されるものであり、ヘッジホッグタンパク質がその受容体に結合することで開始されてGLIタンパク質の発現および/または活性をもたらすシグナル伝達経路を意味する。

20

【0091】

「ヘッジホッグ」という用語は、「Hh」という用語と互換的に使用されるものであり、Hh受容体に結合することでHhシグナル伝達経路を開始させてGLIタンパク質の発現または活性化をもたらすサイトカインのことである。哺乳動物には3つのHhファミリー遺伝子、すなわちソニックヘッジホッグ(Shh)、インディアンヘッジホッグ(Ihh)、およびデザートヘッジホッグ(Dhh)が存在する。いくつかの脊椎動物ヘッジホッグタンパク質、例えばヒトSHH、マウスSHH、ラットSHH、ヒトIHH、およびマウスDHHが当技術分野において公知である。

30

【0092】

生体試料中の「Gli mRNAのレベル」または「Wnt2 mRNAのレベル」という用語は、細胞中または生体試料中に存在するそれぞれGli遺伝子またはWnt遺伝子から転写されるmRNAの量を意味する。mRNAは一般に機能性GLIまたはWNTタンパク質をコードするが、コードされたタンパク質の機能を改変または除去する変異が存在することがある。「Gli mRNAのレベル」または「Wnt2 mRNA」を定量化する必要はないが、対照試料から得られるレベルまたは対照試料について予想されるレベルとの比較を伴ってまたは伴わずに、例えばヒトによる主観的目視検出で単純に検出することができる。

【0093】

生体試料中の「GLIポリペプチドのレベル」または「Wnt2ポリペプチドのレベル」とは、細胞中または生体試料中に存在するそれぞれGli mRNAまたはWnt2 mRNAから翻訳されるポリペプチドの量を意味する。ポリペプチドはGLIまたはWNT2タンパク質活性を有してもよいまたは有さなくてもよい。「GLIポリペプチドのレベル」または「WNT2ポリペプチドのレベル」を定量化する必要はないが、対照試料から得られるレベルまたは対照試料について予想されるレベルとの比較を伴ってまたは伴わずに、例えばヒトによる主観的目視検出で単純に検出することができる。

40

【0094】

「RAS」という用語は、グアノシン三リン酸(GTP)に結合しかつそれを加水分解することができる、低分子量GTPアーゼと呼ばれるGタンパク質のファミリーを意味する。RASタ

50

ンパク質としては例えばKRAS、NRAS、およびHRASが挙げられる。「RAS」ポリペプチドは天然形態または組換え形態の両方を含む。したがって、いくつかの態様では、本明細書に記載のRASポリペプチドは、ヒトRAS配列に対応する配列を含みうる。

【0095】

RASタンパク質は、全長RASタンパク質であってもよく、部分RASタンパク質、例えばRASタンパク質のサブドメインであってもよい。例えば、RASポリペプチドは、少なくとも約100個、150個、200個、250個、300個、500個、またはそれ以上のアミノ酸の領域にわたってヒトRASに対する約60%超のアミノ酸配列同一性、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、もしくは99%、またはそれ以上のアミノ酸配列同一性を示すアミノ酸配列を有するヒトRASのポリペプチドおよび多型バリエーション、多型対立遺伝子、多型変異体を意味する。RASポリペプチドはグアノシン三リン酸(GTP)に結合しかつそれを加水分解することができる。

10

【0096】

「RASタンパク質活性」という用語は、細胞内シグナル伝達ネットワークを制御する際のRASタンパク質の活性を意味する。例えば、RAS調節シグナル経路は、アクチン細胞骨格完全性、増殖、分化、細胞接着、アポトーシス、および細胞遊走などのプロセスを制御する。いくつかの場合では、がんにおいてRASおよびRAS関連タンパク質が調節解除されることで、浸潤および転移が増加し、アポトーシスが減少することがある。

【0097】

「Ras」という用語はRASタンパク質をコードする遺伝子を意味する。したがって、KRas、NRas、およびHRasはそれぞれKRAS、NRAS、およびHRASタンパク質をコードする遺伝子である。

20

【0098】

「Ras核酸」または「Rasポリヌクレオチド」とは、RASタンパク質をコードする脊椎動物遺伝子を意味する。「Ras核酸」は天然形態および組換え形態の両方を含む。RasポリヌクレオチドまたはRASポリペプチドコード配列は、通常はヒトに由来するが、非ヒト霊長類、げっ歯類、例えば、ラット、マウス、もしくはハムスター；雌ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、または他の哺乳動物などであるがそれらに限定されない他の哺乳動物に由来してもよい。本態様を実施するために有用なRas核酸としては例えばKRas、NRas、およびHRasが挙げられる。

30

【0099】

「RAS経路」、「RASシグナル伝達」、または「RASシグナル伝達経路」という用語は互換的に使用されるものであり、RASタンパク質により開始されるシグナル伝達経路を意味する。

【0100】

生体試料中の「RASポリペプチドのレベル」とは、細胞中または生体試料中に存在するRASポリペプチドの量を意味する。RASポリペプチドはRASタンパク質活性を有してもよいがまたは有さなくてもよい。「RASポリペプチドのレベル」を定量化する必要はないが、対照試料から得られるレベルまたは対照試料について予想されるレベルとの比較を伴ってまたは伴わずに、例えばヒトによる主観的目視検出で単純に検出することができる。

40

【0101】

本明細書において使用される、GLIまたはRASタンパク質などのポリペプチドのレベルまたは活性の「調節物質」は、該ポリペプチドの活性化物質および/または阻害物質を含むものであり、該ポリペプチドの発現レベルまたは該ポリペプチドの活性を活性化または阻害する化合物を意味するように使用される。特定の態様では、ポリペプチドはGLI1、GLI2、またはGLI3である。特定の態様では、ポリペプチドはKRAS、NRAS、またはHRASである。活性化物質とは、例えば、本態様のポリペプチドの発現を誘導または活性化するか、あるいは、本態様のポリペプチドに結合し、その活性化を刺激し、増加させ、開始し、活性化し、促進し、または向上させ、その活性を感作または上方制御する、化合物のことである。活性化物質は天然および合成の化合物、小化学分子などを含む。活性化物質のアッ

50

セイは、例えば、ポリペプチドを発現する細胞に候補化合物を適用した後、機能的効果を判定することを含む。潜在的活性化物質で処理されたポリペプチドを含む試料またはアッセイを活性化物質なしの対照試料と比較することで効果の程度を調査する。対照試料(候補化合物で未処理)に相対活性値100%を割り当てる。対照に対するポリペプチド活性値が110%、任意で130%、150%、任意で200%、300%、400%、500%、もしくは1000~3000%、またはそれ以上である場合に、ポリペプチドの活性化が実現される。阻害物質とは、例えば、本態様のポリペプチドの発現を抑制または不活性化するか、あるいは、本態様のポリペプチドに結合し、その活性化を低下させ、終了し、不活性化し、妨害し、または減少させ、その活性を脱感作または下方制御する、化合物のことである。阻害物質は、例えば、GLIタンパク質の発現に干渉するsiRNAおよびアンチセンスRNAなどの核酸、ならびに天然および合成の化合物、小化学分子などを含む。阻害物質のアッセイは本明細書に記載されている。潜在的阻害物質で処理されたポリペプチドを含む試料またはアッセイを阻害物質なしの対照試料と比較することで効果の程度を調査する。対照試料(候補化合物で未処理)に相対活性値100%を割り当てる。対照に対するポリペプチド活性値が10%、任意で20%、任意で30%、任意で40%、任意で50%、60%、70%、80%、または90~100%減少する場合に、ポリペプチドの阻害が実現される。

【0102】

「プロモーター」は、核酸の転写を指示する一連の核酸制御配列として定義される。本明細書において使用されるプロモーターは、転写開始部位近傍の必須核酸配列、例えばポリメラーゼII型プロモーターの場合ではTATAエレメントを含む。プロモーターは、転写開始部位から数千塩基対ほど離れて位置しうる遠位のエンハンサーエレメントまたは抑制エレメントを含んでもよい。

【0103】

「構成的」プロモーターとは、大部分の環境条件下および発生条件下で活性があるプロモーターのことである。「誘導性」プロモーターとは、環境調節下または発生調節下で活性があるプロモーターのことである。「操作可能に連結している」という用語は、核酸発現制御配列(例えばプロモーター、または一連の転写因子結合部位)と第2の核酸配列との間の機能的連結を意味し、ここで、発現制御配列は第2の配列に対応する核酸の転写を指示する。

【0104】

細胞または核酸、タンパク質、もしくはベクターに関して例えば使用される場合の「組換え」という用語は、細胞、核酸、タンパク質、またはベクターが異種核酸もしくは異種タンパク質の導入または天然核酸もしくは天然タンパク質の改変により修飾されていること、あるいは、細胞が上記のように修飾された細胞に由来することを示す。したがって、例えば、組換え細胞は、細胞の天然(非組換え)形態内には見られない遺伝子を発現するか、または、他の場合では異常に発現している、低発現している、もしくは全く発現していない天然遺伝子を発現する。本明細書における「組換え核酸」という用語は、一般にポリメラーゼおよびエンドヌクレアーゼを例えば使用する核酸の操作によってインビトロで本来形成される、自然界には通常見られない形態の核酸を意味する。このようにして、異なる配列の操作可能な連結が実現される。したがって、線形の単離された核酸、または、通常は接合されていないDNA分子をライゲートすることによってインビトロで形成される発現ベクターは、いずれも組換えと見なされる。組換え核酸が作製されて宿主細胞または宿主生物に再導入されると、非組換え複製されるが、すなわち、インビトロ操作よりもむしろ宿主細胞のインビボ細胞機構を使用して複製されるが、しかし、当該の核酸は、いったん組換えで産生されると、たとえ続いて非組換えで複製されても、それでもなお組換え体と見なされるということを理解されたい。同様に、「組換えタンパク質」とは、組換え技術を使用して、すなわち、上記の組換え核酸の発現を通じて作製されるタンパク質のことである。

【0105】

本明細書における「化学療法剤に耐性がある」とは、化学療法剤での処置に応答しない、

すなわち当該の処置により死滅しないかまたは成長が阻害されない、腫瘍を意味する。

【0106】

「対象」または「患者」という用語は、がん、障害、または疾患などの状態の処置を必要とするヒトなどの哺乳動物を意味する。

【0107】

「TAF」という用語はTBP関連因子を意味する。特定の態様では、TAFはTAF_{II}、すなわち、RNAポリメラーゼIIにより転写される真核細胞遺伝子の転写活性化の媒介に関与するTAFタンパク質である。TAFタンパク質は他の転写活性化因子または転写抑制因子と相互作用する(Goodrich and Tjian, Curr Opin Cell Biol 6(3):403-9 (1994); Albright and Tjian, Gene 242(1-2):1-13 (2000))。TAFはヒト、マウス、ショウジョウバエ、または酵母に由来する。GLIと相互作用するTAFタンパク質の一例はTAF_{II}31タンパク質である。Klemmらは、彼らがhTAF_{II}32と呼んだヒトTFIIDサブユニットをクローニングした(Klemm et al. 1995, Proc Natl Acad Sci USA, 92(13):5788-92)。この32-kDタンパク質をHeLa細胞核抽出物から単離し、部分的に配列決定した。同定されたcDNAは、264残基の推定アミノ酸配列を有しており、ショウジョウバエTAF_{II}40に関連している。Klemmらは、TAF_{II}32がGTF2Bおよびウイルス転写トランス活性化因子VP16と相互作用することを示した(Klemm et al. 1995, Proc Natl Acad Sci USA, 92(13):5788-92)。同著者らは、組換えで発現したTAF_{II}32が部分組換えTFIID複合体中で機能的であったこと、および、該組換え複合体がGAL4-VP16融合タンパク質による活性化を媒介したことを示した。TAF_{II}32およびTAF_{II}31は、同じタンパク質の2つの名称であり、現在はTAF9とも呼ばれている。Luらは、彼らがTAF_{II}31と呼んだTAF9をクローニングした。TAF9は264アミノ酸タンパク質をコードする。免疫沈降分析および結合分析は、p53活性の主要な細胞陰性調節因子であるMDM2が結合する部位と同一の部位における、TAF9とp53のN末端ドメインとの相互作用を示した(Lu et al., 1995, Proc Natl Acad Sci USA, 92(11):5154-8)。ヒトTAF_{II}31ヌクレオチド配列およびタンパク質配列は例えばGenBankアクセッション番号U25112、U21858、およびNM_016283に見ることができる。

【0108】

本明細書において使用される「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、(1) がんなどの疾患を予防すること、すなわち、該疾患に罹患しやすい可能性があるが該疾患の症状をまだ経験していない対象において該疾患の臨床症状を発生させないこと; (2) 該疾患を阻止すること、すなわち、該疾患もしくはその臨床症状の発生を停止させるかもしくは減少させること; または(3) 該疾患を軽減すること、すなわち、該疾患もしくはその臨床症状の退行を引き起こすことを含む。処置とは、状態、障害、または疾患の症状または病態が寛解されるかまたは他のやり方で有利に改変される任意の様式を意味する。特定の態様では、そのような処置を必要とする対象は、ヒトなどの哺乳動物である。

【0109】

「腫瘍細胞」とは腫瘍中の前がん性細胞、がん性細胞、および正常細胞を意味する。

【0110】

「Wnt」という用語は、ショウジョウバエセグメントポラリティー遺伝子ウイングレスに関連する哺乳動物遺伝子およびコードタンパク質のファミリーを意味する。ヒトにおいて、遺伝子のWntファミリーは通常、疎水性シグナル配列と保存されたアスパラギン結合オリゴ糖コンセンサス配列とを有する38~43kDaシステインリッチ糖タンパク質をコードする(Shimizu et al., Cell Growth Differ 8(12):1349-58 (1997))。Wntファミリーは少なくとも19種類の哺乳動物メンバーを含む。例示的なWntタンパク質としては、Wnt1、Wnt2、Wnt3、Wnt3A、Wnt4、Wnt5A、Wnt5B、Wnt6、Wnt7A、Wnt7B、Wnt8A、Wnt8B、WNT10A、Wnt10B、Wnt11、Wnt12、Wnt13、Wnt14、Wnt15、およびWnt16が挙げられる。特定の態様では、Wntタンパク質はWnt2、例えばヒトWnt2タンパク質である。

【0111】

本態様を説明するにあたって、本化合物の構造を説明する。次に本化合物を含む薬学的組

10

20

30

40

50

成物を説明し、続いてそれらの使用方法、およびキットを説明する。

【0112】

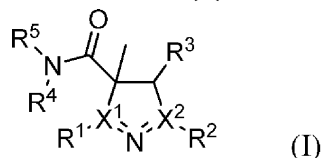
化合物

本開示の組成物は以下に記載の化合物を含む。本開示の薬学的組成物および方法も本明細書に記載の化合物を含む。

【0113】

式I

本開示は、式(I):



10

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体を提供し、
式中、

X¹およびX²はそれぞれ独立してNまたはCであり、ここで、X¹およびX²の一方はNでありかつX¹およびX²の一方はCであり、したがって、環のNは、CであるX¹およびX²のいずれかと二重結合を形成し;

R¹はアリールまたは置換アリールであり;

R²はアリールまたは置換アリールであり;

20

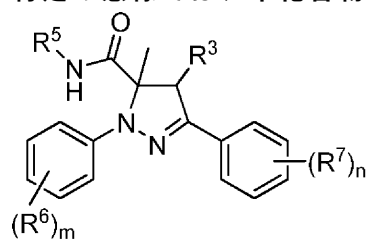
R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;

R⁴は水素、アルキル、および置換アルキルより選択され; かつ

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。

【0114】

特定の態様では、本化合物は、式(Ia):



30

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体であり、
式中、

R³は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され;

40

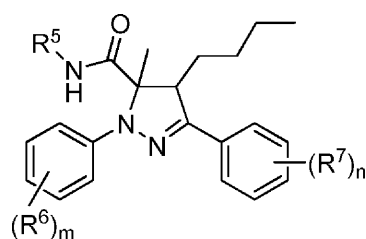
R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され; かつ

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1~5の整数より選択される。

【0115】

特定の態様では、本化合物は、式(Ib):

50



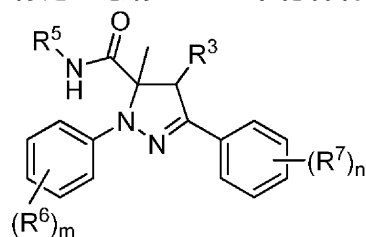
(Ib)

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体であり、
式中、

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され；かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1～5の整数より選択される。

【0116】

特定の態様では、本化合物は、式(Ic)：



(Ic)

の化合物、およびその塩、水和物、溶媒和物、または立体異性体であり、
式中、

R³はフラニルまたは置換フラニルであり；

R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択され；かつ R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、mおよびnはそれぞれ独立して1～5の整数より選択される。

【0117】

本明細書において使用される式(I)への言及は、それぞれ式(Ia)、(Ib)、および(Ic)への言及も意味する。

【0118】

式(I)の特定の態様では、X¹およびX²はそれぞれ独立してNまたはCであり、ここで、X¹およびX²の一方はNでありかつX¹およびX²の一方はCであり、したがって、環のNは、CであるX¹およびX²のいずれかと二重結合を形成する。特定の態様では、X¹はNでありかつX²はCである。特定の態様では、X¹はCでありかつX²はNである。

【0119】

式(I)の特定の態様では、R¹はアリールまたは置換アリールである。特定の態様では、R¹はアリール、例えばフェニルである。特定の態様では、R¹は置換アリール、例えば置換フェニルである。特定の態様では、R¹は置換アリール(例えば置換フェニル)であり、ここで、アリールは、1個または複数のハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、またはスルホニルで置換されている。特定の態様では、R¹は置換アリール(例えば置換フェニル)であり、ここで、アリールは1個または複数のハロゲン、例えばF、C

10

20

30

40

50

20

30

50

アルコキシ、または $C_1\sim 3$ アルコキシで置換されている。特定の態様では、 R^2 は置換アリール(例えば置換フェニル)であり、ここで、アリールは1個または複数のメトキシで置換されている。特定の態様では、 R^2 は置換アリール(例えば置換フェニル)であり、ここで、アリールは、1個または複数の置換アルコキシ、例えば置換 $C_1\sim 10$ アルコキシ、または置換 $C_1\sim 8$ アルコキシ、または置換 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または置換 $C_1\sim 3$ アルコキシで置換されている。特定の態様では、 R^2 は置換アリール(例えば置換フェニル)であり、ここで、アリールは、1個または複数のスルホニル、例えばメチルスルホニルで置換されている。

【0121】

式(I)の特定の態様では、 R^3 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。特定の態様では、 R^3 はアルキルまたは置換アルキルである。特定の態様では、 R^3 は、アルキル、例えば $C_1\sim 10$ アルキル、または $C_1\sim 8$ アルキル、または $C_1\sim 6$ アルキル、または $C_1\sim 3$ アルキルである。特定の態様では、 R^3 は n -ブチルである。特定の態様では、 R^3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。特定の態様では、 R^3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。特定の態様では、 R^3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。特定の態様では、 R^3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。特定の態様では、 R^3 はアリールまたは置換アリールである。特定の態様では、 R^3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。特定の態様では、 R^3 は、ヘテロアリール、例えばチオフェニル(例えばチオフェン-2-イルもしくはチオフェン-3-イル)、ピリジニル(例えば2-ピリジル、3-ピリジル、もしくは4-ピリジル)、フラニル(例えばフラン-2-イルもしくはフラン-3-イル)、ピロリル(例えば1-ピロリル、2-ピロリル、もしくは3-ピロリル)、またはピラゾリル(例えば1-ピラゾリル、2-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)である。特定の態様では、 R^3 は、置換ヘテロアリール、例えば置換チオフェニル(例えば置換チオフェン-2-イルもしくは置換チオフェン-3-イル)、置換ピリジニル(例えば置換2-ピリジル、置換3-ピリジル、もしくは置換4-ピリジル)、置換フラニル(例えば置換フラン-2-イルもしくは置換フラン-3-イル)、置換ピロリル(例えば置換1-ピロリル、置換2-ピロリル、もしくは置換3-ピロリル)、または置換ピラゾリル(例えば置換1-ピラゾリル、置換2-ピラゾリル、置換3-ピラゾリル、置換4-ピラゾリル)である。

【0122】

例えば、 R^3 は置換ヘテロアリールであることができ、ここで、ヘテロアリールは、1個または複数のハロゲン、アルキル、または置換アルキルで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは1個または複数のハロゲン、例えばF、Cl、Br、またはIで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは1個または複数のFで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは1個または複数のClで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、1個または複数のアルキル、例えば $C_1\sim 10$ アルキル、または $C_1\sim 8$ アルキル、または $C_1\sim 6$ アルキル、または $C_1\sim 3$ アルキルで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは1個または複数のメチルで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、1個または複数の置換アルキル、例えば置換 $C_1\sim 10$ アルキル、または置換 $C_1\sim 8$ アルキル、または置換 $C_1\sim 6$ アルキル、または置換 $C_1\sim 3$ アルキルで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、1個または複数の置換メチル、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルで置換されている。いくつかの場合では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは1個または複数の置換メチル、例えばメチルカルバモイルで置換されている。

【0123】

特定の態様では、 R^4 は水素、アルキル、および置換アルキルより選択される。特定の態様

では、R⁴は水素である。特定の態様では、R⁴は、アルキル、例えばC₁~10アルキル、またはC₁~8アルキル、またはC₁~6アルキル、またはC₁~3アルキルである。特定の態様では、R⁴はメチルである。特定の態様では、R⁴は、置換アルキル、例えば置換C₁~10アルキル、または置換C₁~8アルキル、または置換C₁~6アルキル、または置換C₁~3アルキルである。例えば、いくつかの場合では、R⁴は置換アルキル、例えば2-ヒドロキシエチルである。

【0124】

特定の態様では、R⁵は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールより選択される。特定の態様では、R⁵は、アルキルまたは置換アルキル、例えばC₁~10アルキル、またはC₁~8アルキル、またはC₁~6アルキル、またはC₁~3アルキル、または置換C₁~10アルキル、または置換C₁~8アルキル、または置換C₁~6アルキル、または置換C₁~3アルキルである。特定の態様では、R⁵はアルケニルまたは置換アルケニルである。特定の態様では、R⁵はアルキニルまたは置換アルキニルである。特定の態様では、R⁵はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。特定の態様では、R⁵はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。例えば、R⁵は、ヘテロシクリル、例えばピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、またはヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イルなどでありうる。例えば、R⁵は、置換ヘテロシクリル、例えば置換ピペリジン-2-イル、置換ピペリジン-3-イル、置換ピペリジン-4-イル、置換アゼチジン-2-イル、置換アゼチジン-3-イル、置換オキセタン-2-イル、置換オキセタン-3-イル、置換ピロリジン-2-イル、置換ピロリジン-3-イル、または置換ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イルなどでありうる。特定の態様では、R⁵はアリールまたは置換アリールである。特定の態様では、R⁵はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0125】

特定の態様では、R⁵は、アルキル、例えばC₁~10アルキル、またはC₁~8アルキル、またはC₁~6アルキル、またはC₁~3アルキルである。特定の態様では、R⁵は、置換アルキル、例えば置換C₁~10アルキル、または置換C₁~8アルキル、または置換C₁~6アルキル、または置換C₁~3アルキルである。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは、1個または複数のハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、オキソ、アシルオキシ、カルボキシルエステル、スルホニル、シアノ、アシルアミノ、アミノカルボニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールで置換されている。

【0126】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のハロゲン、例えばF、Cl、Br、またはIで置換されている。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のヒドロキシルで置換されている。

【0127】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアルキルまたは置換アルキルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは、1個または複数のC₁~10アルキル、またはC₁~8アルキル、またはC₁~6アルキル、またはC₁~3アルキルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは1個または複数のメチルで置換されている。

【0128】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアルコキシまたは置換アルコキシで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルはメトキシまたはエトキシで置換されている。

【0129】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアミノまたは置換アミノで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルはジメチルアミノで置換されている。

【0130】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のオキシで置換されている。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアシルオキシで置換されている。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のカルボキシルエステルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは-C(=O)OCH₃で置換されている。例えば、R⁵は酢酸メチルでありうる。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のスルホニルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルはメチルスルホニルで置換されている。

10

【0131】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のシアノで置換されている。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアシルアミノで置換されている。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアミノカルボニルで置換されている。

【0132】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のシクロアルキルまたは置換シクロアルキルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルで置換されている。

20

【0133】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは、ヘテロシクリル、例えばモルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル、またはヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルなどで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは、置換ヘテロシクリル、例えば置換モルホリン-2-イル、置換モルホリン-3-イル、置換テトラヒドロ-2H-ピラニル、置換ピペリジン-2-イル、置換ピペリジン-3-イル、置換ピペリジン-4-イル、置換アゼチジン-2-イル、置換アゼチジン-3-イル、置換オキセタン-2-イル、置換オキセタン-3-イル、置換ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル、または置換ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イルなどで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは、置換ヘテロシクリル、例えば4-メチルモルホリニル、4-エチルモルホリニル、N-tert-ブチル-カルボキシル-モルホリニル、4-シクロプロピルモルホリニル、4-イソプロピルモルホリニル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-3-イル、4,6-ジメチルモルホリン-2-イル、4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル、7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル、8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル、2,8-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル、4,5-ジメチルモルホリン-2-イル、4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル、4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル、5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル、2,5-ジメチル-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル、4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル、または1-メチルアゼチジン-3-イルなどで置換されている。

30

40

【0134】

特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のアリー

50

ルまたは置換アリールで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルはアリール、例えばフェニルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは置換フェニルで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは置換フェニルで置換されており、ここで、フェニルは、1個または複数のハロゲン(例えばF、Cl、Br、もしくはI)、ヒドロキシ、アルコキシ(例えばメトキシ)、アミノ、置換アミノ(例えばジメチルアミノ)、スルホニル(例えばメチルスルホニル)、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールで置換されている。特定の態様では、R⁵は置換アルキルであり、ここで、アルキルは1個または複数のヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールで置換されている。例えば、R⁵は置換アルキルであることができ、ここで、アルキルは、ヘテロアリール、例えばチオフェニル(例えばチオフェン-2-イルまたはチオフェン-3-イル)で置換されている。

【0135】

R⁵の例としては、5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル; 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル; 3-メトキシプロピル; 2-メトキシエチル; 3-(ジメチルアミノ)プロピル; 4-メトキシブチル; 3-オキソ-3-メトキシプロピル; 2-エトキシエチル; 5-ヒドロキシペンチル; 6-ヒドロキシヘキシル; 4-ヒドロキシブチル; 4-ヒドロキシベンジル; 1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル; 4-ヒドロキシフェネチル; 3-クロロベンジル; 3,4-ジクロロベンジル; 3,5-ジクロロベンジル; 1-フェニルエチル; 2-メトキシベンジル; 2,3-ジメトキシベンジル; 2,4-ジメトキシベンジル; 3,4-ジメトキシベンジル; 3,5-ジメトキシベンジル; 4-(ジメチルアミノ)ベンジル; 3-(ジメチルアミノ)プロピル; 3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル; シクロヘキシルメチル; 3-モルホリノプロピル; 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル; チオフェン-2-イルメチル; テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル; 1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル; 2-フルオロエチル; 3-(ピペリジン-1-イル)プロピル; ネオペンチル; シクロプロピルメチル; 2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル; 3-(ジメチルアミノ)ブチル; 2-(ジメチルアミノ)プロピル; 3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル; 2-(メチルスルホニル)エチル; 4-(モルホリノメチル)ベンジル; 酢酸メチル(例えば2-オキソ-2-メトキシエチル); 酢酸(例えば2-オキソ-2-ヒドロキシエチル); 2-シアノエチル; 2-ヒドロキシエチル; 2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソエチル; 1,1-ジオキソ-1-チオモルホリン-2-オキソエチル; 2-モルホリノ-2-オキソエチル; 2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-オキソエチル; 2-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-オキソエチル; 2-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル; 2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルアミノ)-2-オキソエチル; 2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル; 2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソエチル; 2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル; 2,4-ジヒドロキシブチル; 2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチル; 2-モルホリノエチル; 4-メチルモルホリン-2-イル-メチル; 酢酸2-ヒドロキシエチル(例えば2-ヒドロキシエトキシ-2-オキソエチル); 3-オキソ-3-メトキシ-プロパ-2-イル; 4-(tert-ブトキシ-オキソメチル)-モルホリン-2-イル-メチル; 4-エチルモルホリン-2-イル-メチル; 4-シクロプロピルモルホリン-2-イル-メチル; 4-イソプロピルモルホリン-2-イル-メチル; 4-メトキシ-1-メチルピペリジン-3-イル-メチル; 4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル; 3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル-メチル; 3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル; 3-メトキシオキセタン-3-イル-メチル; 3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル; 3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル-メチル; 3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル; 4,6-ジメチルモルホリン-2-イルメチル; 4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル-メチル; 7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル-メチル; 8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル-メチル; 2,8-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル-メチル; 4,5-ジメチルモルホリン-2-イル-メチル; 4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル-メチル; 4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル-メチル; 5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル-メチル; 2,5

10

20

30

40

50

-ジメチル-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル-メチル; 4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル-メチル; オキセタン-3-イル; 2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル; 3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシプロピル; 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル; (3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; (3S,6S)-6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; (8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル-メチル; および(9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル-メチル; またはその立体異性体が挙げられるがそれらに限定されない。

【0136】

例えば、 R^5 は、5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル; 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル; 3-メトキシプロピル; 3-オキソ-3-メトキシプロピル; 2-メトキシエチル; 3-(ジメチルアミノ)プロピル; 4-メトキシブチル; 2-エトキシエチル; 5-ヒドロキシペンチル; 6-ヒドロキシヘキシル; 4-ヒドロキシブチル; および酢酸メチル; またはその立体異性体より選択される。

【0137】

例えば、 R^5 は、(4-メチルモルホリン-2-イル)メチル; 4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル; 3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル; 3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル; 3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル; オキセタン-3-イル; 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル; 6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; および6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル; またはその立体異性体より選択される。

【0138】

特定の態様では、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、 m および n はそれぞれ独立して1~5の整数より選択される。

【0139】

特定の態様では、 R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、 m は1~5の整数である。特定の態様では、 R^6 は水素である。特定の態様では、 R^6 はハロゲン、例えばF、Cl、Br、またはIである。特定の態様では、 R^6 はFである。特定の態様では、 R^6 はClである。特定の態様では、 R^6 は、アルキル、例えば C_1 ~10アルキル、または C_1 ~8アルキル、または C_1 ~6アルキル、または C_1 ~3アルキルである。特定の態様では、 R^6 はメチルである。特定の態様では、 R^6 は、置換アルキル、例えば、1個または複数のハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)で置換されたアルキルである。例えば、 R^6 は、置換アルキル、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルでありうる。例えば、 R^6 はトリフルオロメチルでありうる。特定の態様では、 R^6 は、アルコキシ、例えば C_1 ~10アルコキシ、または C_1 ~8アルコキシ、または C_1 ~6アルコキシ、または C_1 ~3アルコキシである。例えば、 R^6 はメトキシでありうる。特定の態様では、 R^6 は、置換アルコキシ、例えば置換 C_1 ~10アルコキシ、または置換 C_1 ~8アルコキシ、または置換 C_1 ~6アルコキシ、または置換 C_1 ~3アルコキシである。特定の態様では、 R^6 はスルホニル、例えばメチルスルホニルである。

【0140】

特定の態様では、 R^7 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびスルホニルより選択され、ここで、 n は1~5の整数である。特定の態様では、 R^7 は水素である。特定の態様では、 R^7 はハロゲン、例えばF、Cl、Br、またはIである。特定の態様では、 R^7 はFである。特定の態様では、 R^7 はClである。特定の態様では、 R^7 は、アルキル、例えば C_1 ~10アルキル、または C_1 ~8アルキル、または C_1 ~6アルキル、または C_1 ~3アルキルである。特定の態様では、 R^7 はメチルである。特定の態様では、 R^7 は、置換アルキル、例えば、1個または複数のハロゲン(例えばF、Cl、Br、またはI)で置換されたアルキルである。例えば、 R^7 は、置換アルキル、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルでありうる。例えば、 R^7 はトリフルオロメ

チルでありうる。特定の態様では、 R^7 は、アルコキシ、例えば $C_1\sim 10$ アルコキシ、または $C_1\sim 8$ アルコキシ、または $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $C_1\sim 3$ アルコキシである。例えば、 R^7 はメトキシでありうる。特定の態様では、 R^7 は、置換アルコキシ、例えば置換 $C_1\sim 10$ アルコキシ、または置換 $C_1\sim 8$ アルコキシ、または置換 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または置換 $C_1\sim 3$ アルコキシである。特定の態様では、 R^7 はスルホニル、例えばメチルスルホニルである。

【0141】

特定の態様では、 m は1～5の整数である。例えば、 m は1、2、3、4、または5でありうる。特定の態様では、 m は1である。特定の態様では、 m は2である。特定の態様では、 m は3である。特定の態様では、 m は4である。特定の態様では、 m は5である。

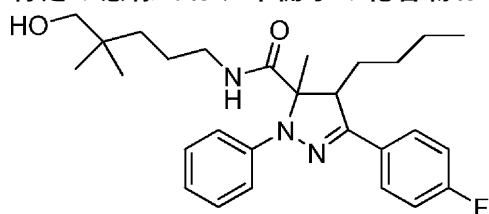
10

【0142】

特定の態様では、 n は1～5の整数である。例えば、 n は1、2、3、4、または5でありうる。特定の態様では、 n は1である。特定の態様では、 n は2である。特定の態様では、 n は3である。特定の態様では、 n は4である。特定の態様では、 n は5である。

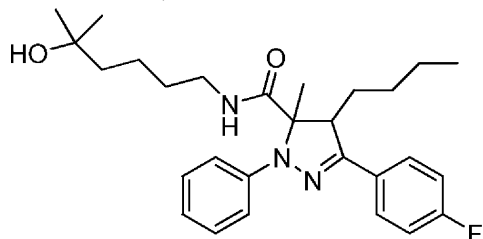
【0143】

特定の態様では、本開示の化合物は以下の化合物のうち1つである：



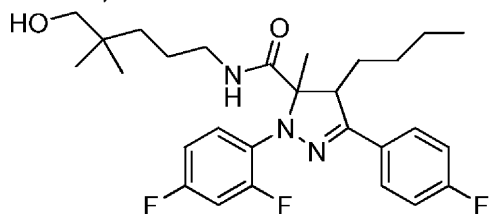
20

4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物1);



30

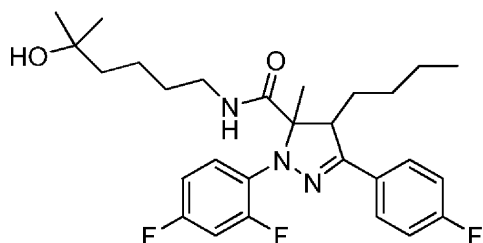
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物2);



40

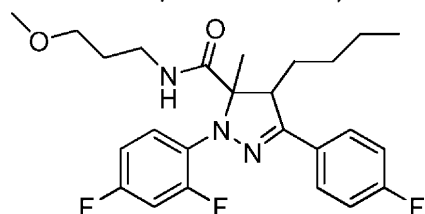
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物3);

50



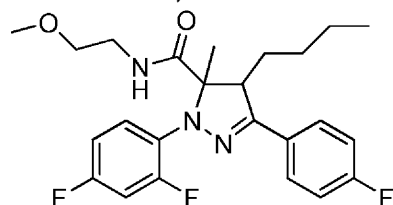
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物4);

10



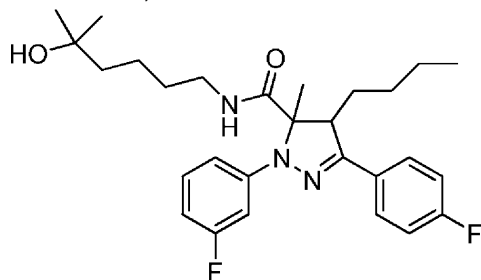
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物5);

20



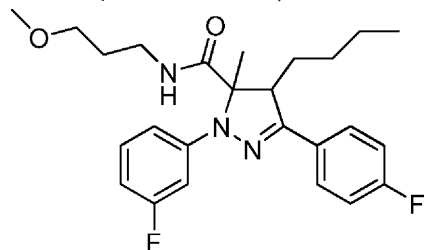
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物6);

30



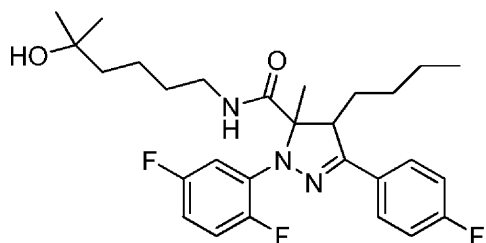
4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物7);

40



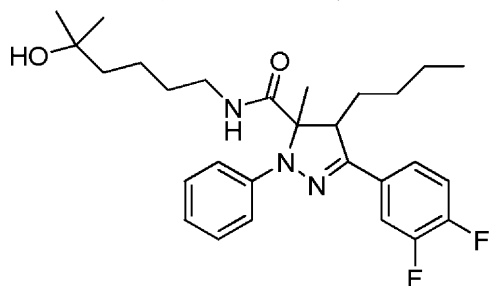
4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物8);

50



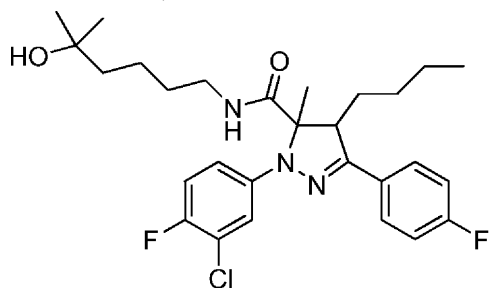
4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物9);

10



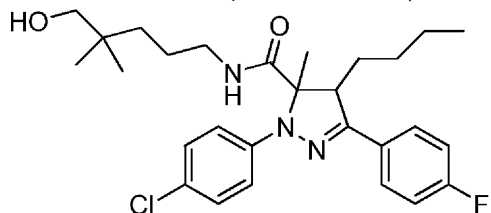
4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物10);

20



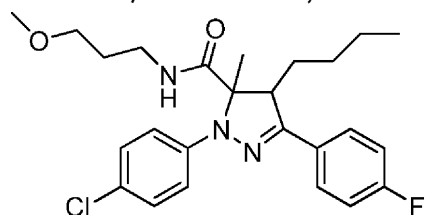
4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物11);

30



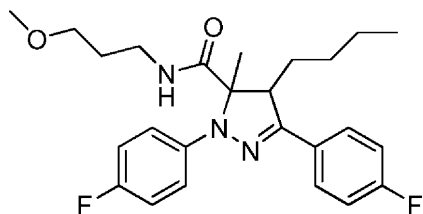
4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物12);

40

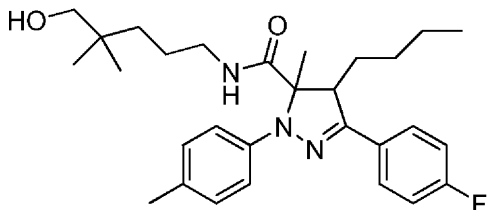


4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物13);

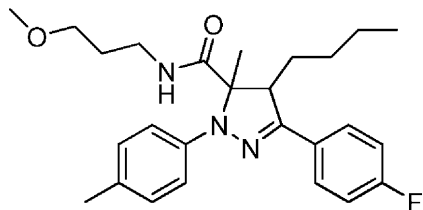
50



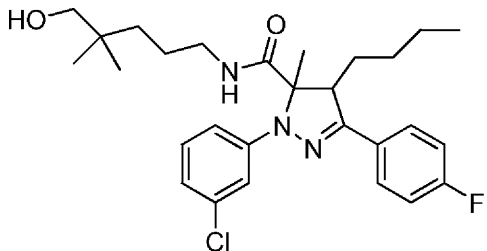
4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物14);



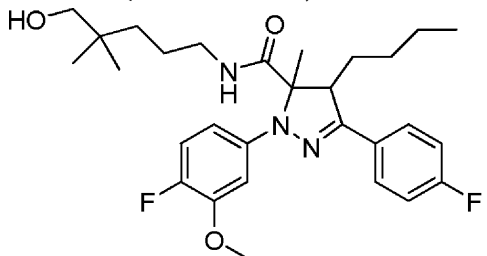
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物15);



4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物16);



4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物17);



4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物18);

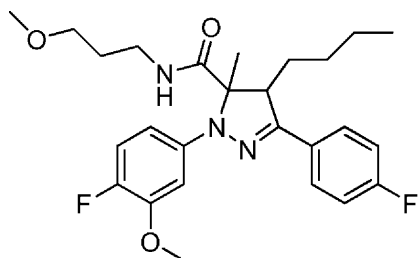
10

20

30

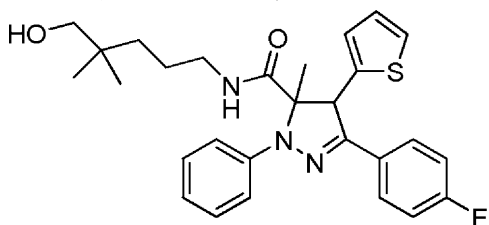
40

50



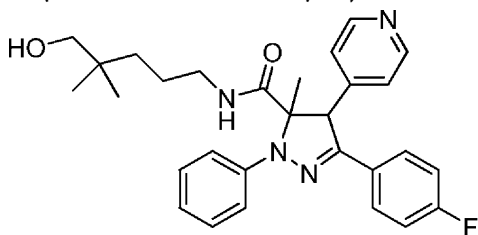
4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物19);

10



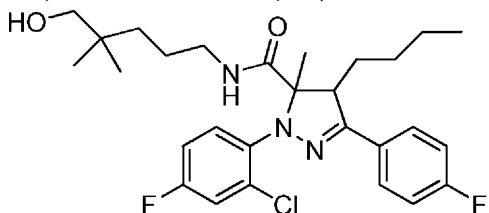
3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物20);

20



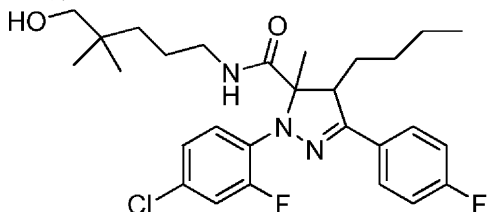
3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物21);

30



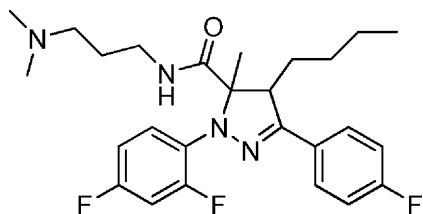
4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物22);

40



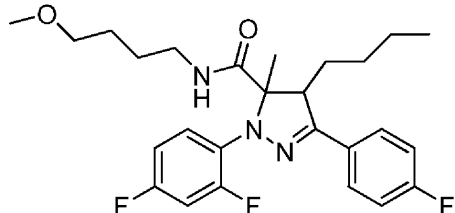
4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物23);

50



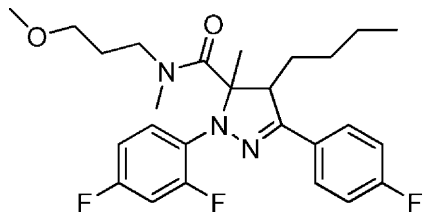
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物24);

10



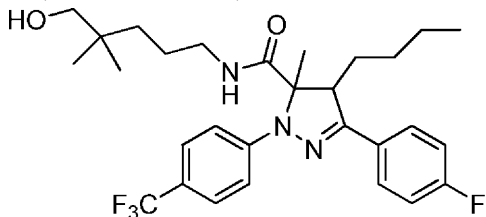
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メトキシブチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物25);

20



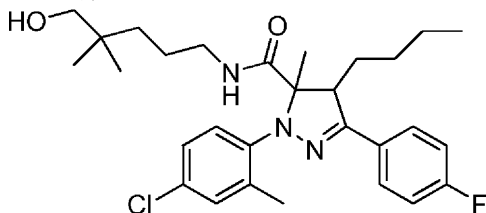
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-N,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物26);

30



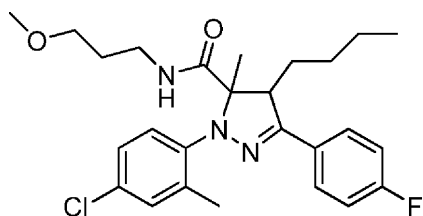
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物28);

40



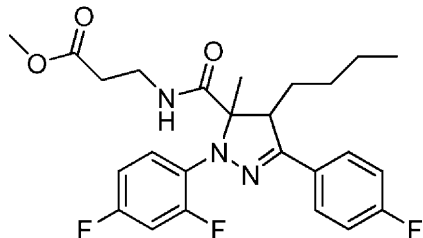
4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物29);

50



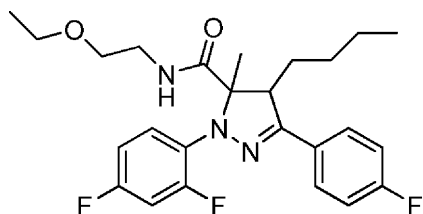
4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物30);

10



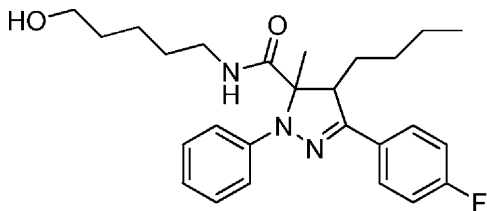
メチル 3-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物31);

20



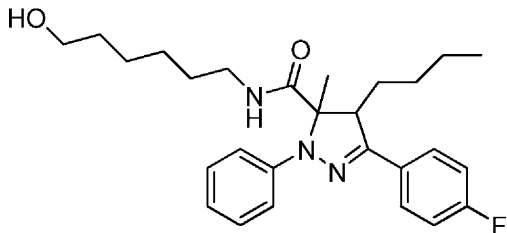
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-エトキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物32);

30



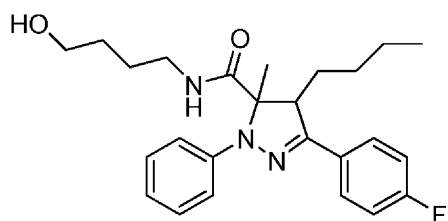
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物33);

40



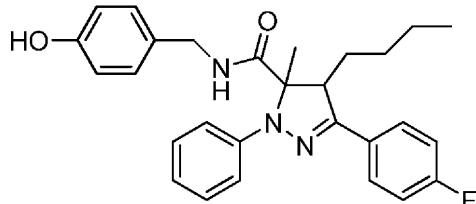
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物34);

50



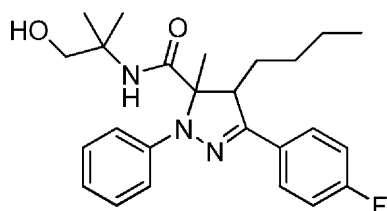
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物35);

10



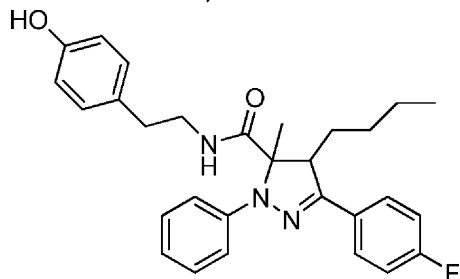
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物36);

20



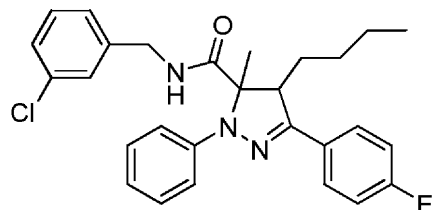
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物37);

30



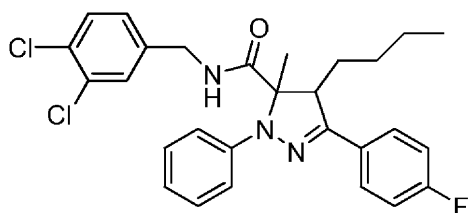
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物38);

40



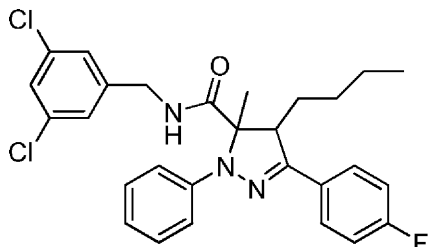
4-ブチル-N-(3-クロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物39);

50



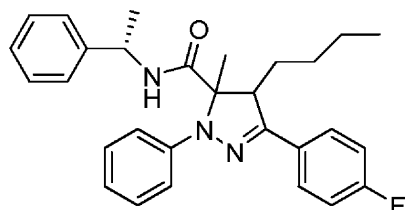
4-ブチル-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物40);

10



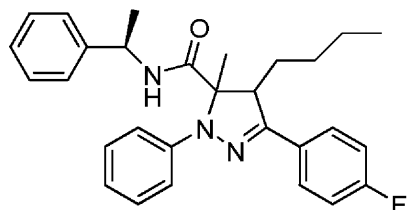
4-ブチル-N-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物41);

20



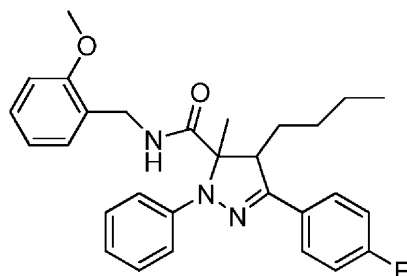
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((S)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物42);

30



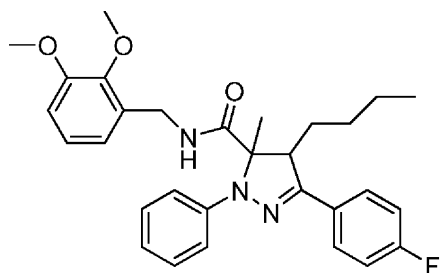
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((R)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物43);

40



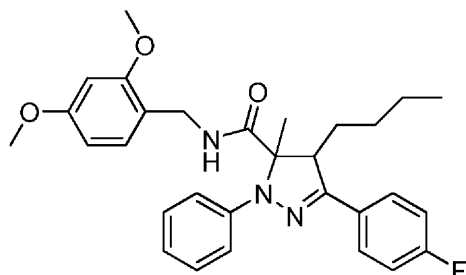
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物44);

50



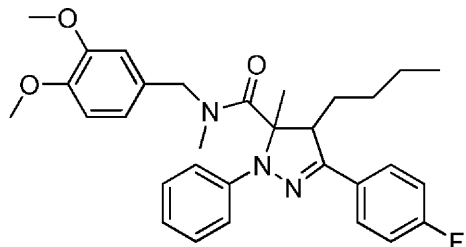
4-ブチル-N-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物45);

10



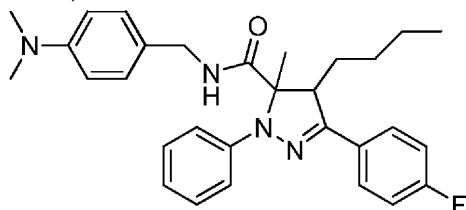
4-ブチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物46);

20



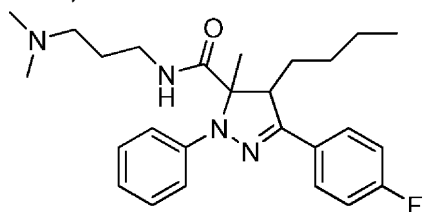
4-ブチル-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物47);

30



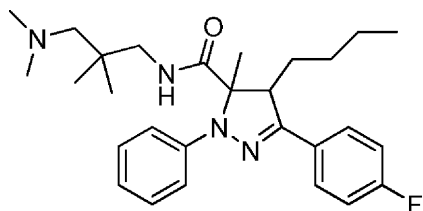
4-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物48);

40

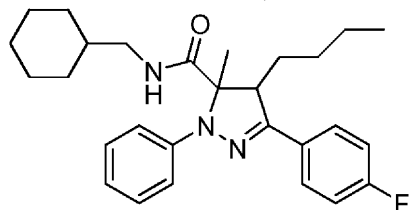


4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物49);

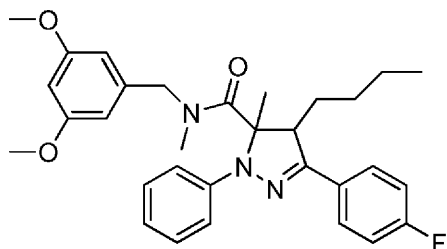
50



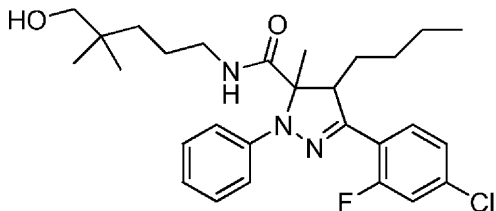
4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物50);



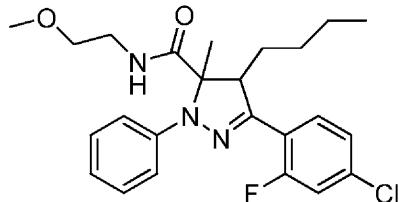
4-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物51);



4-ブチル-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物52);



4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物53);



4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物54);

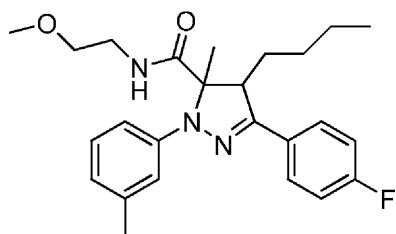
10

20

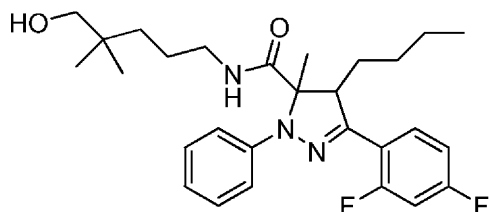
30

40

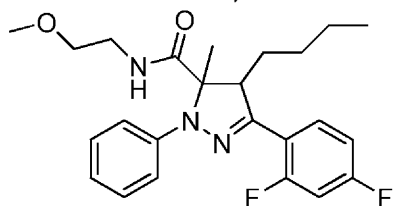
50



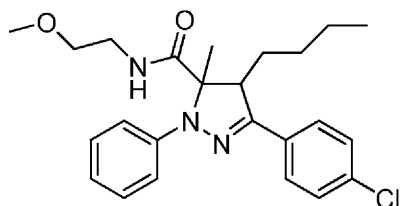
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物55);



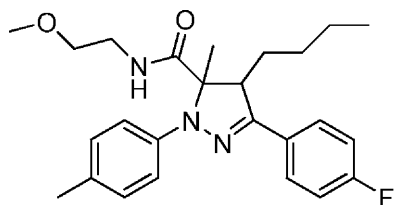
4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物56);



4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物57);



4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物58);



4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物59);

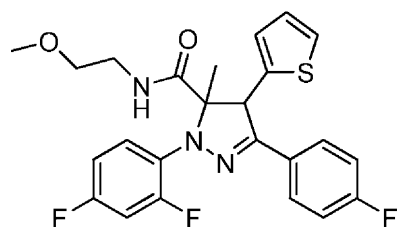
10

20

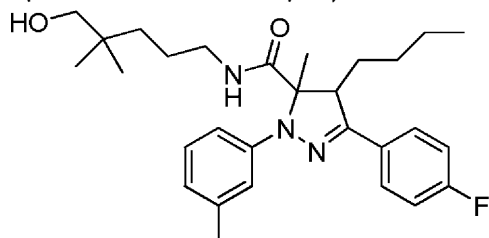
30

40

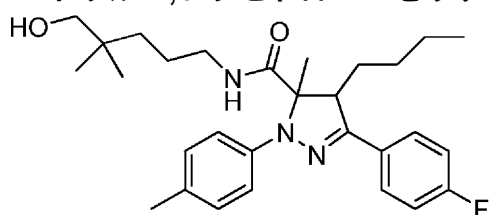
50



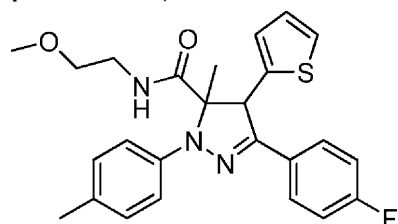
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物60);



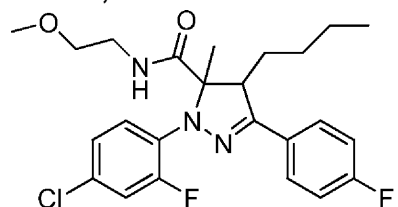
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物61);



4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物62);



3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物63);



4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物64);

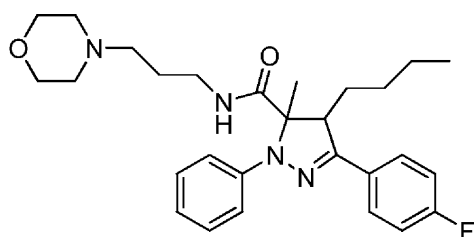
10

20

30

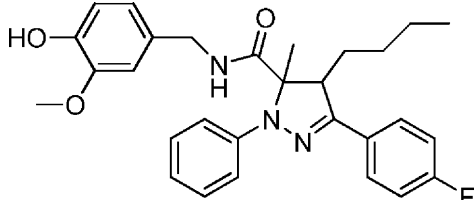
40

50



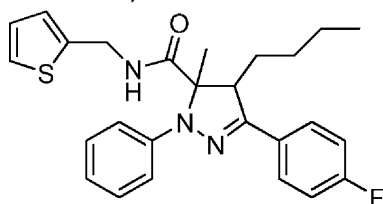
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物65);

10



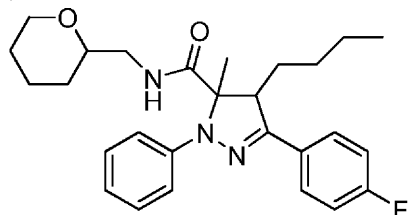
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物66);

20



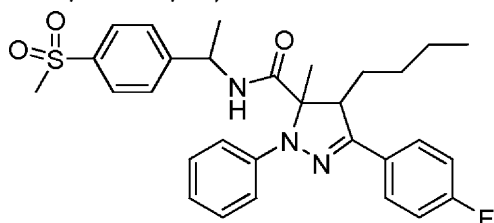
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物67);

30



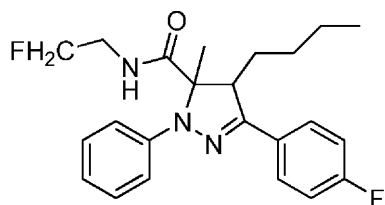
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物68);

40



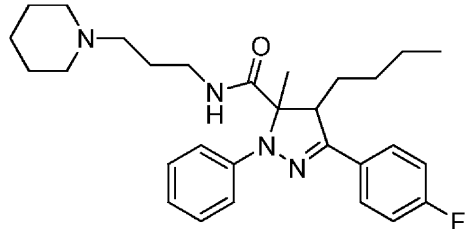
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物69);

50



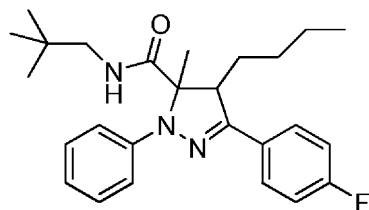
4-ブチル-N-(2-フルオロエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物70);

10



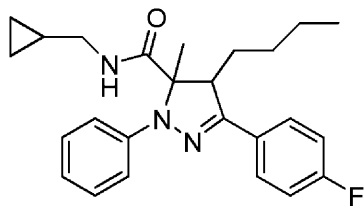
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物71);

20



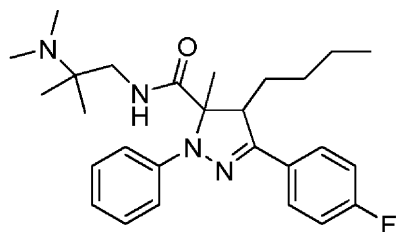
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-ネオペンチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物72);

30



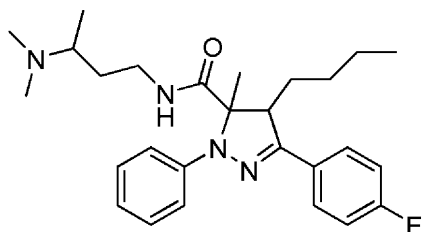
4-ブチル-N-(シクロプロピルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物73);

40



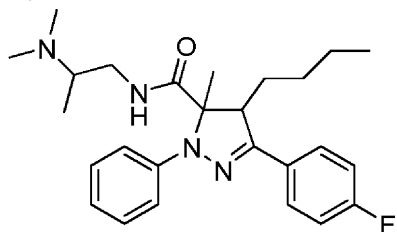
4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物74);

50



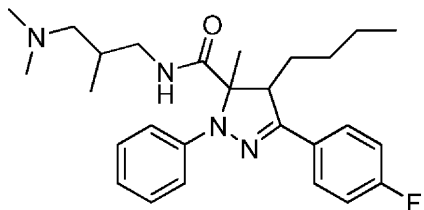
4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)ブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物75);

10



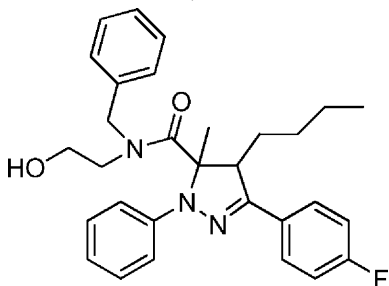
4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物76);

20



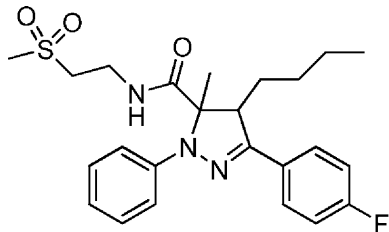
4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物77);

30



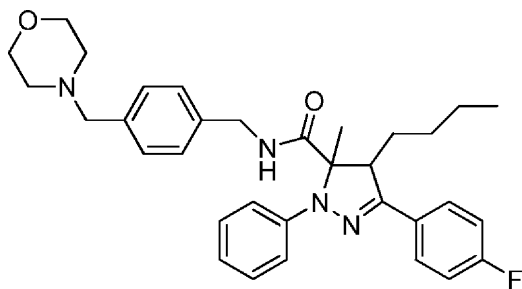
N-ベンジル-4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物78);

40



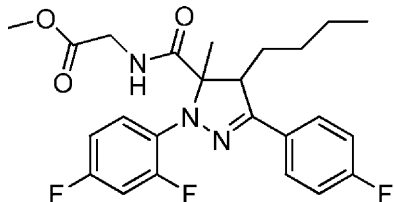
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物79);

50



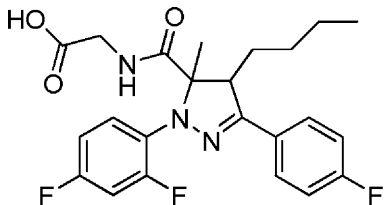
4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物80);

10



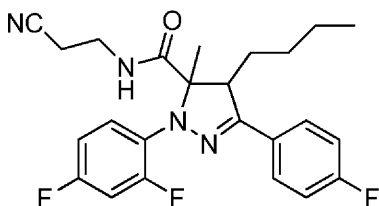
メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物81);

20



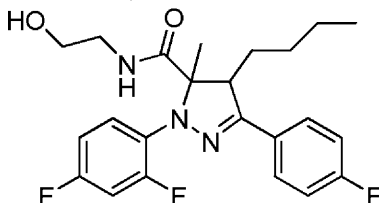
2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)酢酸(化合物82);

30



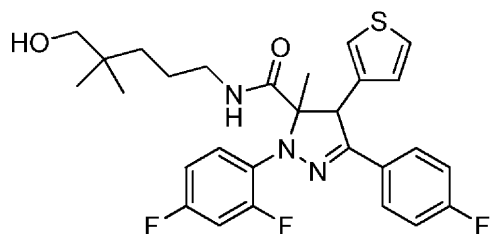
4-ブチル-N-(2-シアノエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物83);

40



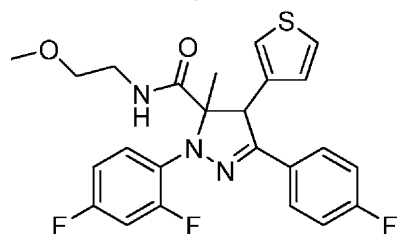
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物84);

50



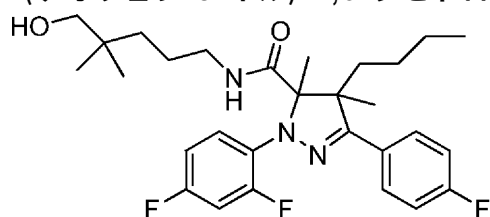
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物85);

10



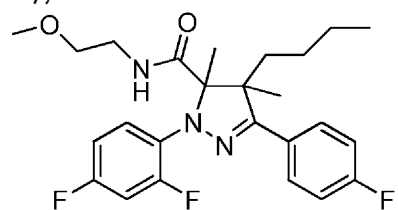
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物86);

20



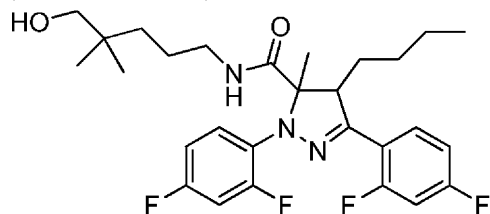
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物87);

30



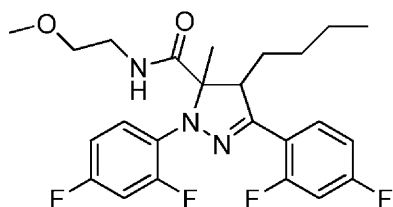
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物88);

40

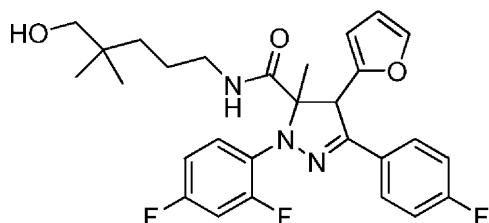


4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物89);

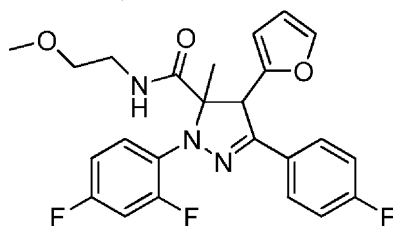
50



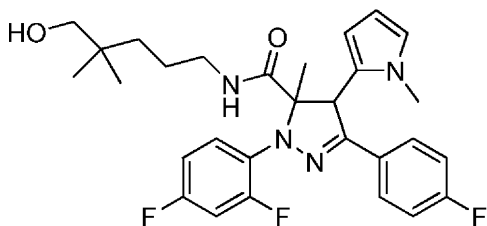
4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物90);



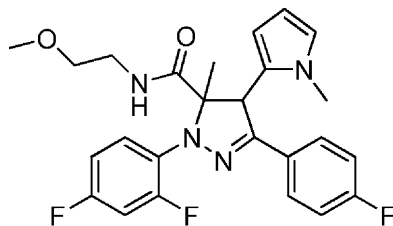
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物91);



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物92);



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物93);



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物94);

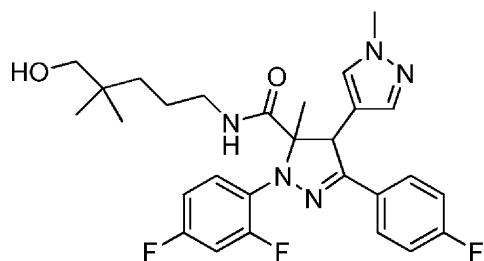
10

20

30

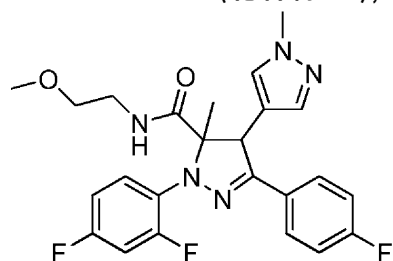
40

50



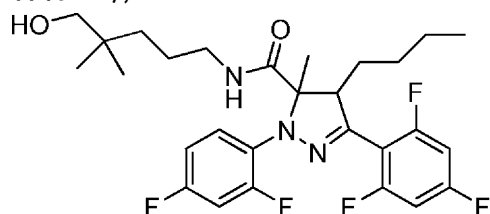
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物95);

10



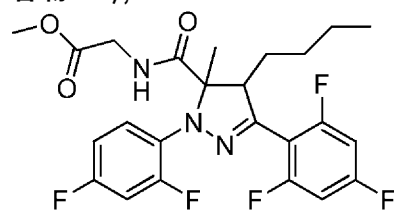
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物96);

20



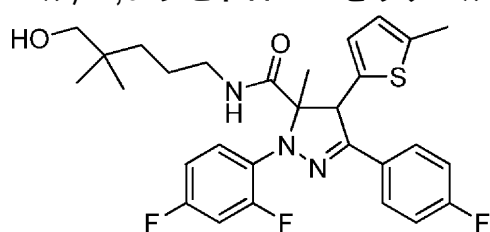
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物97);

30



メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物98);

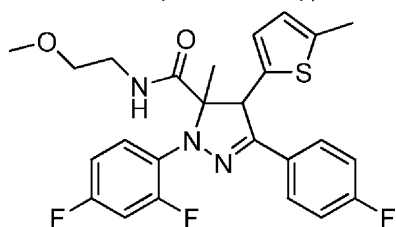
40



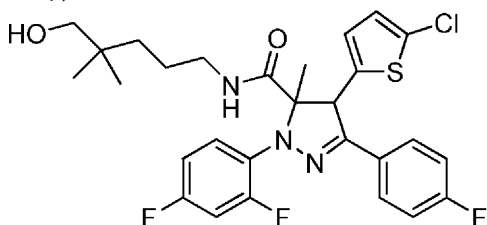
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カル

50

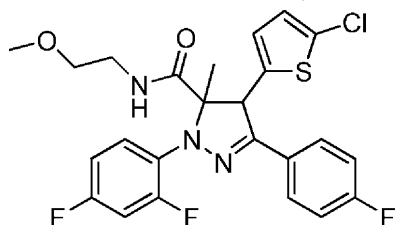
ボキサミド(化合物99);



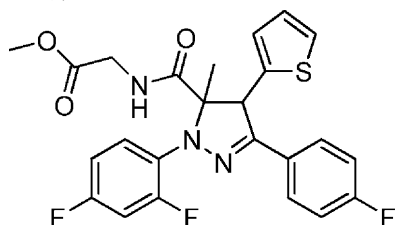
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物100);



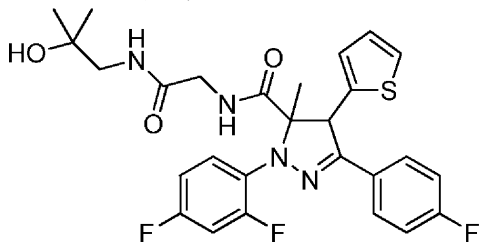
4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物101);



4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物102);



メチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物103);



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾ

10

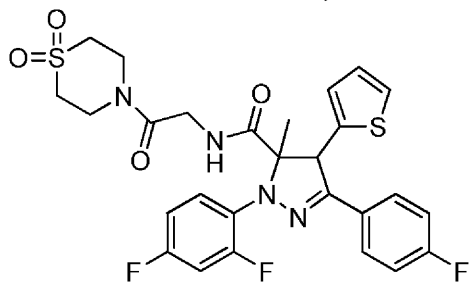
20

30

40

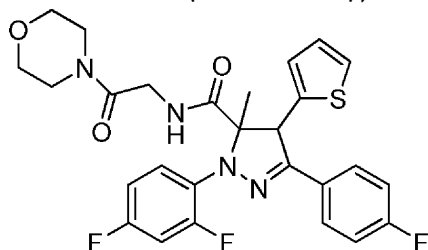
50

ール-5-カルボキサミド(化合物104);



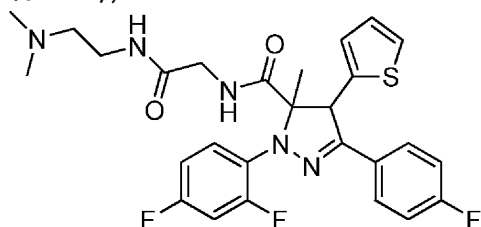
10

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1,1-ジオキソ-1-チオ
モルホリン-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カ
ルボキサミド(化合物105);



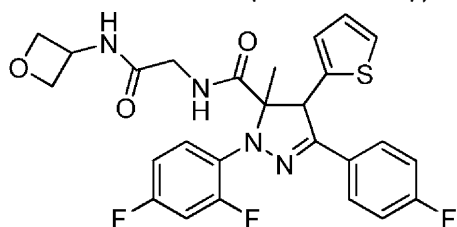
20

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノ-2-オキ
ソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化
合物106);



30

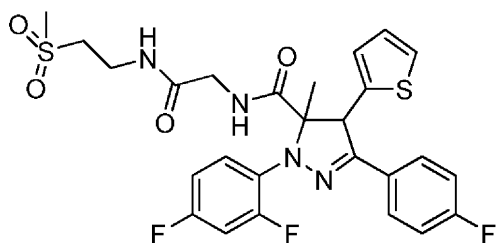
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-
3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-
5-カルボキサミド(化合物107);



40

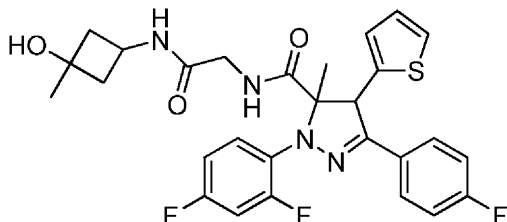
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イ
ルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カル
ボキサミド(化合物108);

50



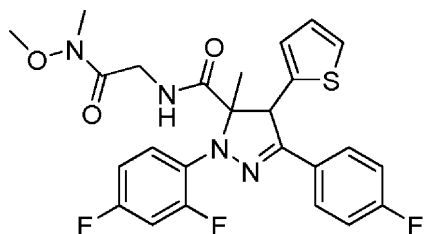
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物109);

10



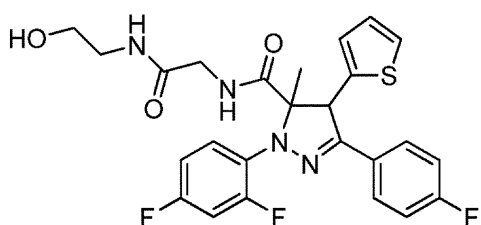
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物110);

20



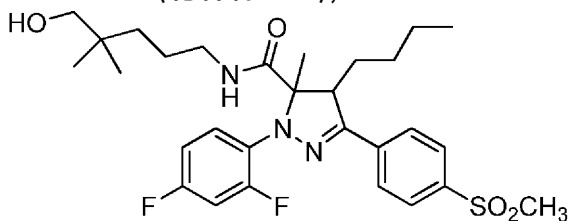
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物111);

30



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物112);

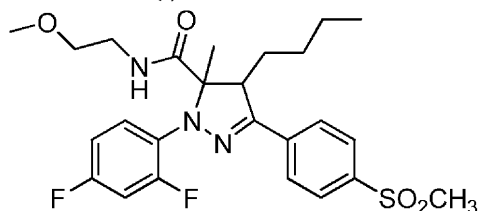
40



4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(

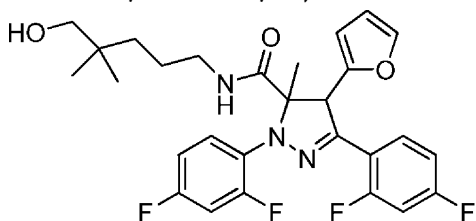
50

化合物113);



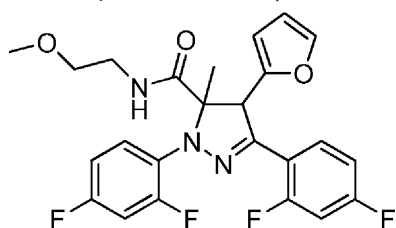
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物114);

10



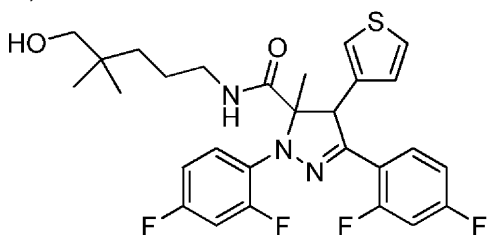
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物115);

20



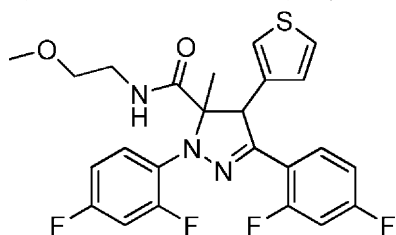
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物116);

30



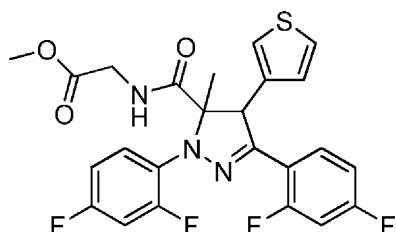
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物117);

40



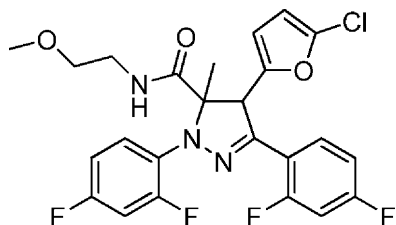
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物118);

50



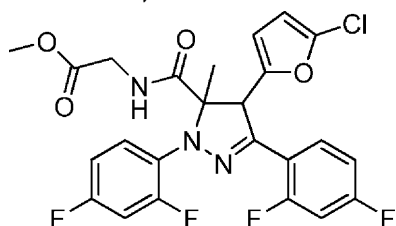
メチル 2-((1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物119);

10

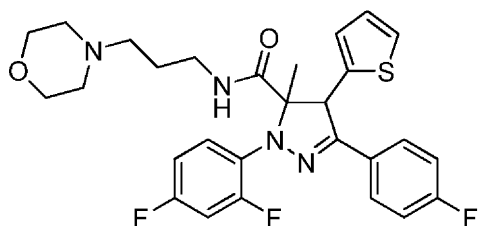


4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物120);

20

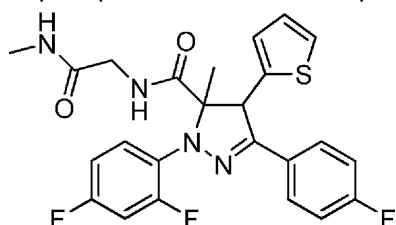


メチル 2-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物121);



30

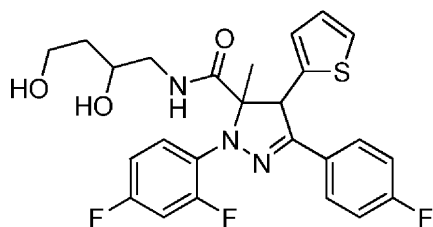
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物122);



40

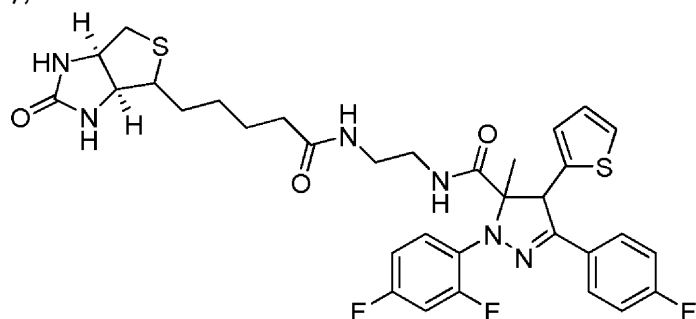
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物123);

50



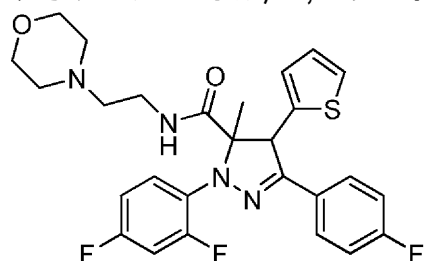
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2,4-ジヒドロキシブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物124);

10



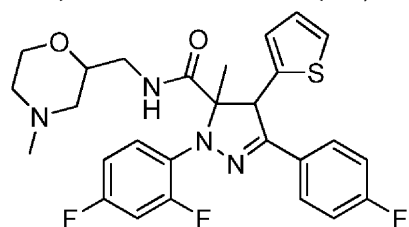
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(5-((3aS,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド)エチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物125);

20



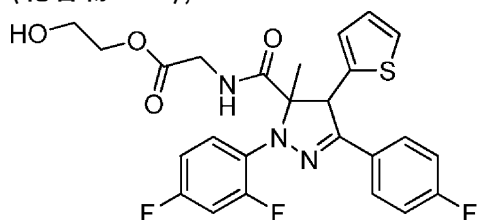
30

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物126);



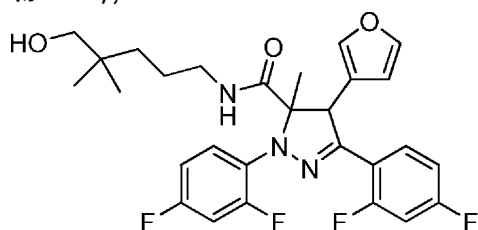
40

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物127);



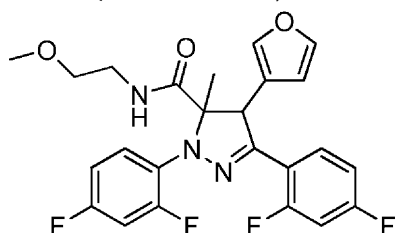
50

2-ヒドロキシエチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物128);



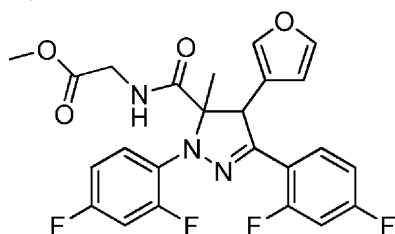
10

1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物129);



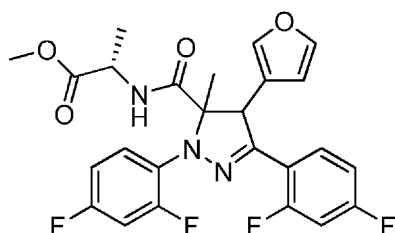
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物130);

20



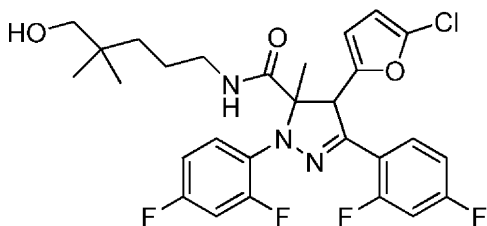
メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物131);

30



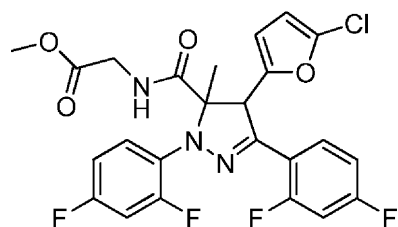
(2S)-メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエート(化合物132);

40



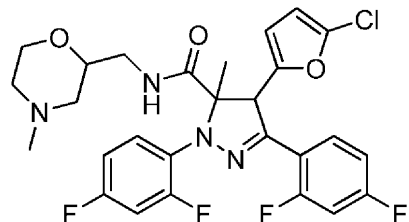
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物133);

50

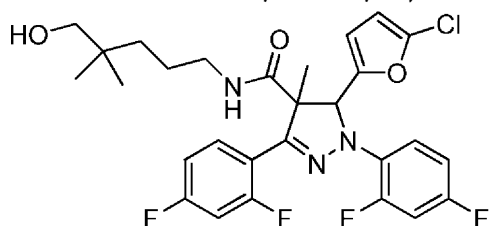


メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(化合物134);

10

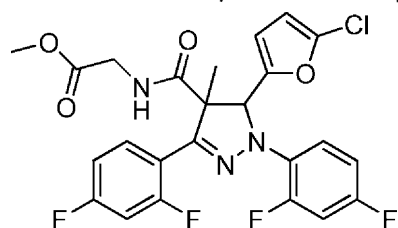


4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物135);



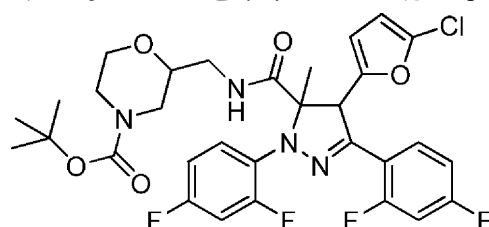
5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(化合物136);

20



メチル 2-(5-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド)アセテート(化合物137);

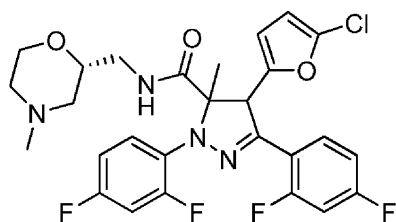
30



tert-ブチル 2-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(化合物138);

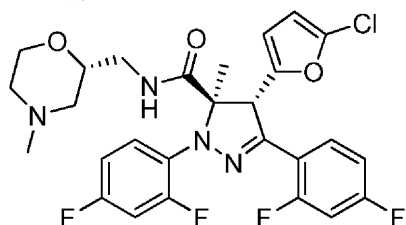
40

50



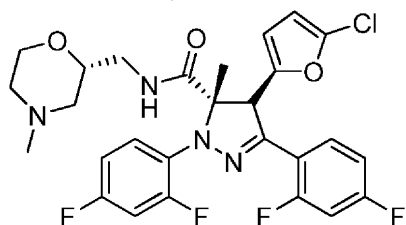
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物139);

10



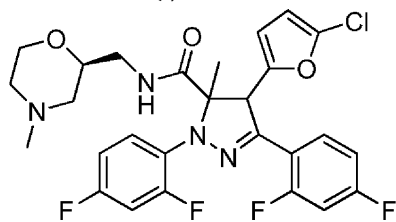
(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物140);

20



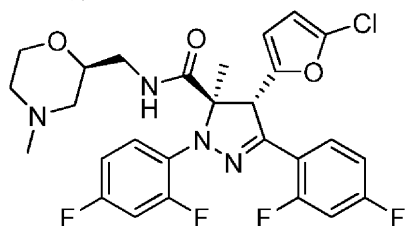
(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物141);

30



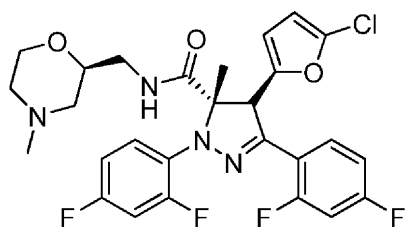
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物142);

40



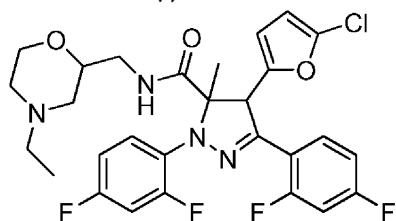
(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物143);

50



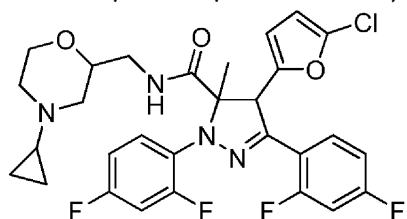
(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物144);

10



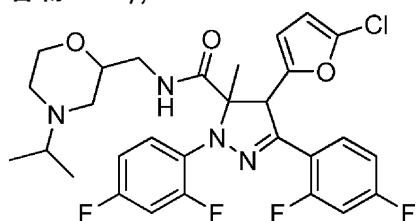
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-エチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物145);

20



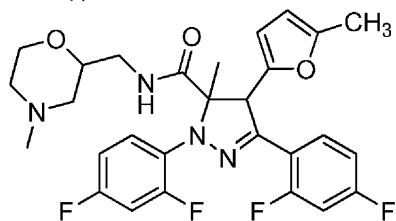
4-(5-クロロフラン-2-イル)-N-((4-シクロプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物146);

30



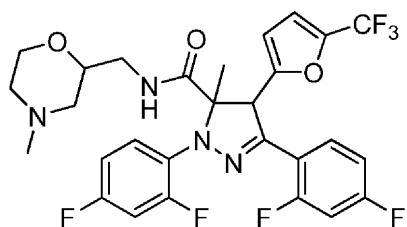
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物147);

40



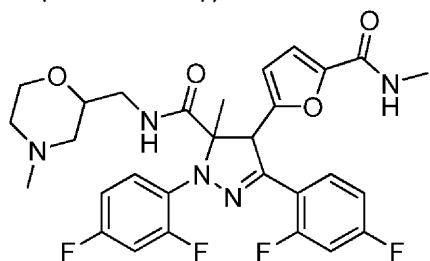
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物148);

50



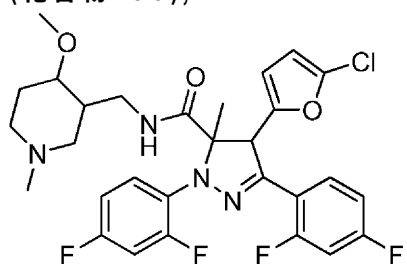
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-
-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミ
ド(化合物149);

10



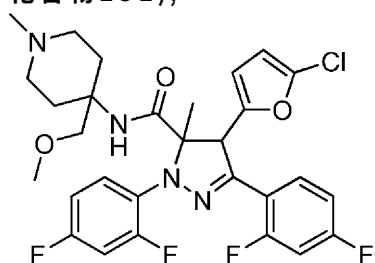
1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)-
N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
(化合物150);

20



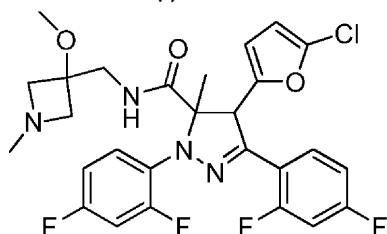
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-メトキシ-1-メチ
ルピペリジン-4-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物151);

30



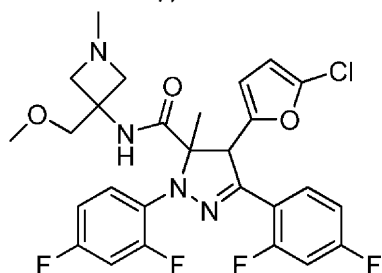
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(メトキシメチル)-
1-メチルピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(
化合物152);

40



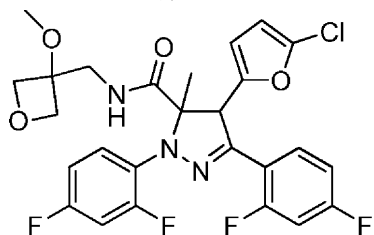
50

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物153);



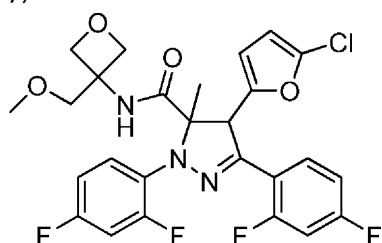
10

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物154);



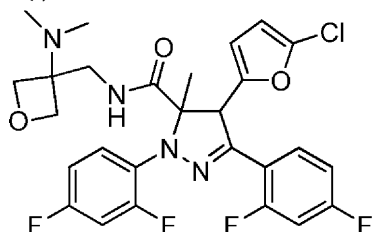
20

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキサタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物155);



30

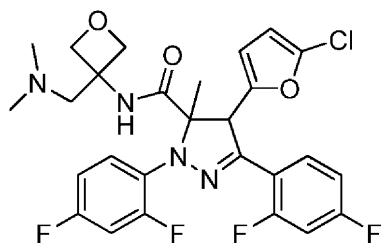
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)オキサタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物156);



40

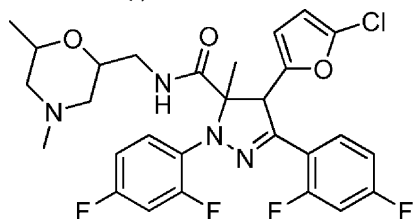
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-(ジメチルアミノ)オキサタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物157);

50



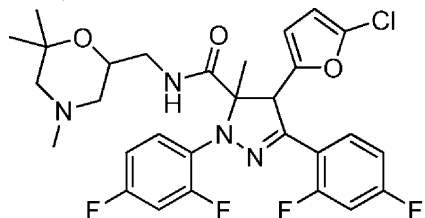
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物158);

10



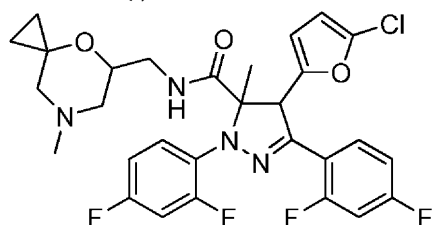
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物159);

20



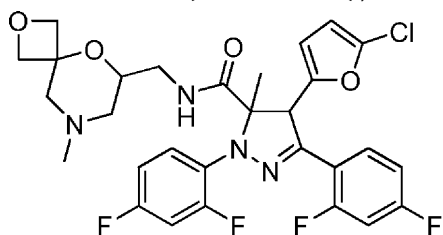
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物160);

30



4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物161);

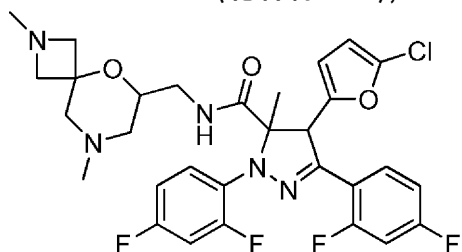
40



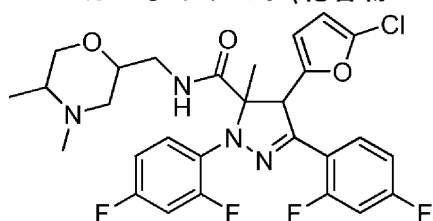
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-

50

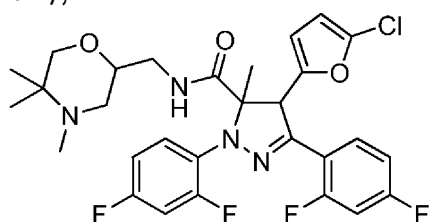
カルボキサミド(化合物162);



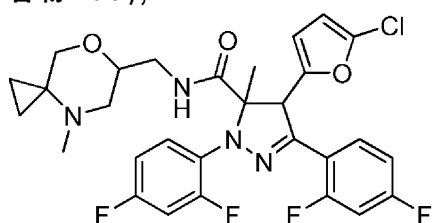
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((2,8-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物163);



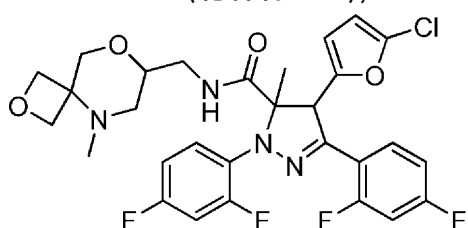
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,5-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物164);



4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物165);

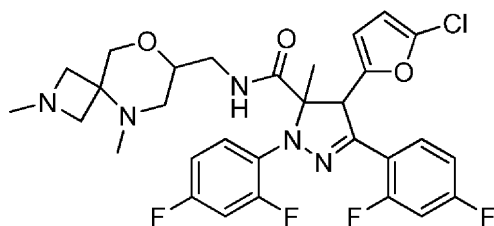


4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物166);

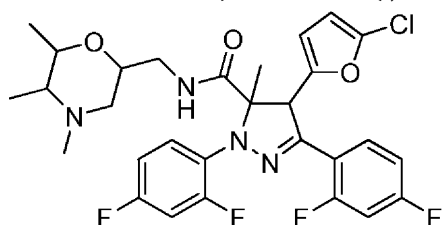


4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-

2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物167);

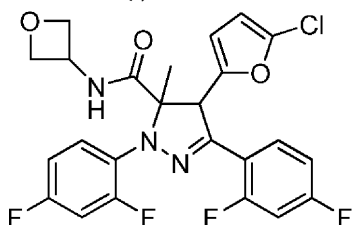


4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物168);



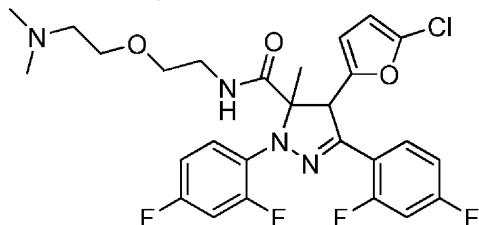
10

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物169);



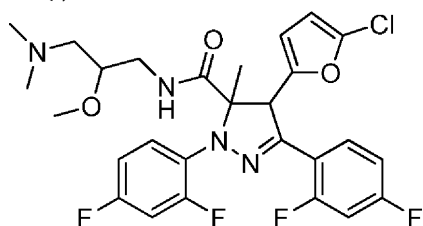
20

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物170);



30

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物171);

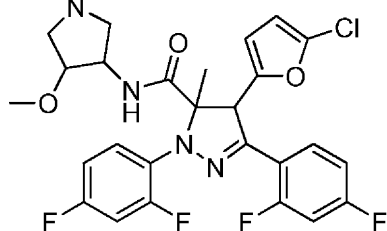


40

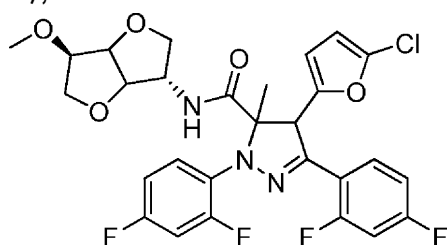
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物1

50

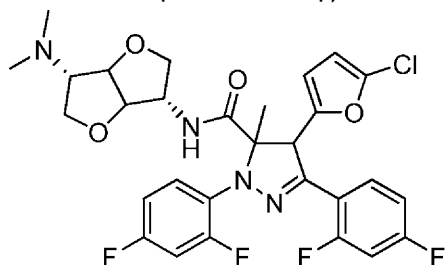
72);



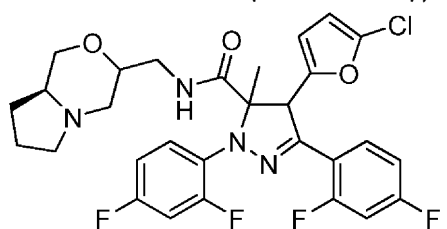
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシ-1-メチル
ピロリジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物17
3);



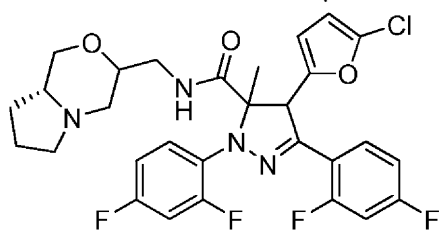
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6R)-6-メトキシ
ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カル
ボキサミド(化合物174);



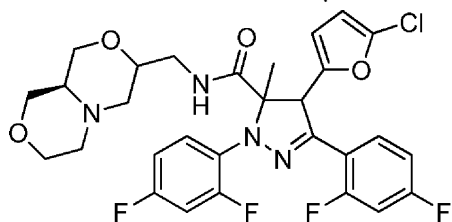
4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6S)-6-(ジメチル
アミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-
5-カルボキサミド(化合物175);



4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aS)-ヘキサヒドロ
-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾ
ール-5-カルボキサミド(化合物176);

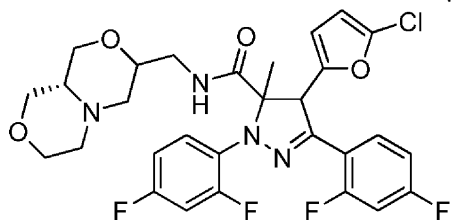


4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物177);



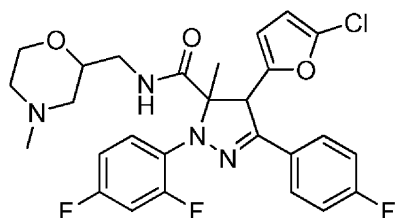
10

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物178);



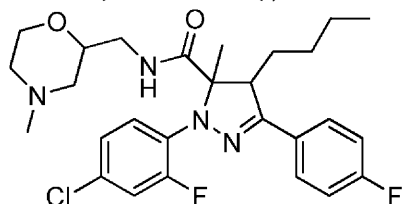
20

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物179);



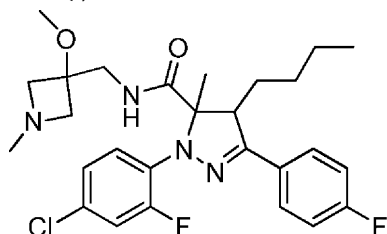
30

4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物180);



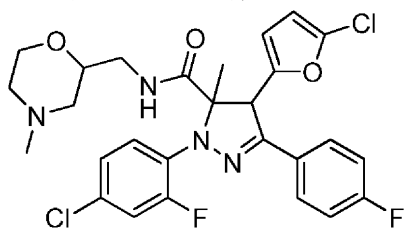
40

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物181);



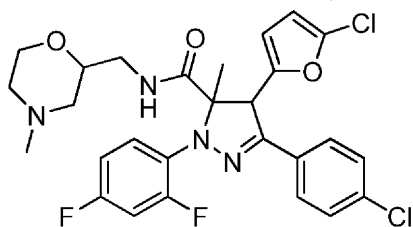
50

4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物182);



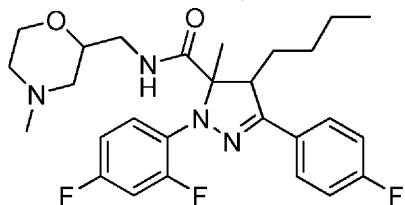
10

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物183);



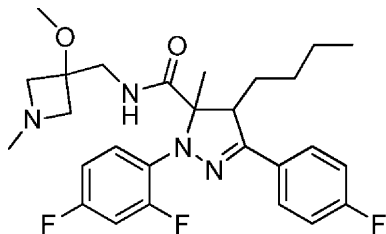
20

4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物184);

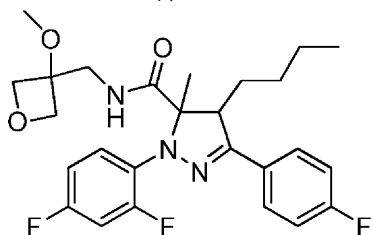


30

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物185);



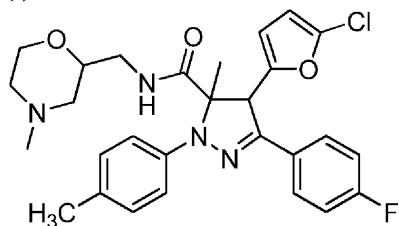
4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物186);



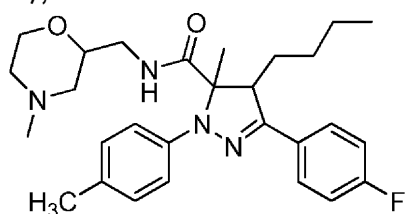
50

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタ

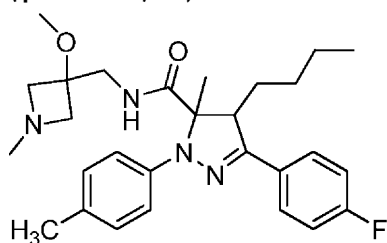
ン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物187);



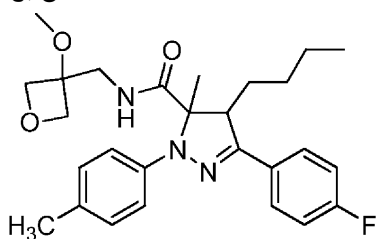
4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物188);



4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物189);



4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物190); および



4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物191)。

【0144】

化合物の調製

開示される化合物を合成するために有用な一般公知の化学合成スキームおよび条件を示す多くの一般的な参考文献が入手可能である(例えばSmith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; またはVogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照)。本態様の化合物を標準的な化学合成スキームに従って調製することができる。当業者は、本態様の化合物の調製のためのさらなる方法が存在することを認識する

であろう。

【0145】

本明細書に記載の化合物を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィー、およびイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手段を含む当技術分野において公知のいずれかの手段により精製することができる。順相および逆相ならびにイオン樹脂を含む任意の好適な固定相を使用することができる。例えばIntroduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; およびThin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969を参照のこと。

10

【0146】

本開示の化合物の調製のためのいずれかのプロセス中に、関係するいずれかの分子上の感受性基または反応性基を保護することが必要であるおよび/または望ましいことがある。これは、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth edition, Wiley, New York 2006などの標準的文献に記載されている従来の保護基によって実現することができる。保護基は、当技術分野に公知の方法を使用して、好都合な後続の段階で除去することができる。

【0147】

特定の態様では、式(I)の化合物は標識を含む。標識は、インビボでの投与後に本化合物の分布を検出および試験するために有用でありうる。例えば、従来の薬物動態/薬力学試験においてトリチウム(^3H)を標識として使用することができる。標識を含む化合物は、例えば分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、化学的、または他の物理的手段により検出可能である。

20

【0148】

本態様の化合物は、該化合物を構成する1つまたは複数の原子の、非天然割合の原子同位体を含んでもよい。例えば、本化合物は例えば重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、または炭素14(^{14}C)などの放射性同位体で標識されうる。本態様の化合物のすべての同位体変種は、放射性であろうとなかろうと、本態様の範囲内に包含されるように意図されている。

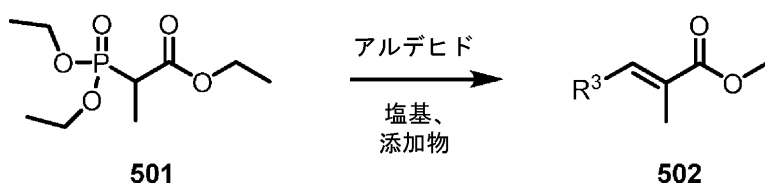
【0149】

本開示の化合物を調製するためのプロセスの一例を、以下に示す反応スキームにおいて記載および例示する。以下の反応スキームにおいて説明および図示される変動要素および置換基(例えば R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 m 、 n など)は、本開示の化合物に関して本明細書に記載のものと同一である。

30

【0150】

スキーム1



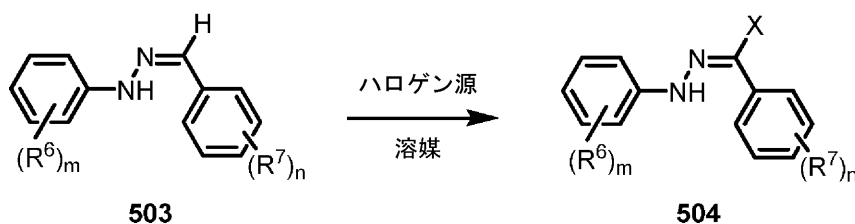
40

式502で表される中間体化合物(α -メチル- α,β -不飽和エステル)の調製のために、熱力学安定性がより高いE-オレフィンの形成に非常に好ましいウィッティヒ反応のホーナー・ワズワース・エモンズ修正を使用することができる。高収率およびE選択的オレフィン化を、ハロゲン化リチウムまたはハロゲン化マグネシウム、およびDBU、ジイソプロピルエチルアミン、またはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、ホスホネートとしての2-ホスホノプロピオン酸トリエチル(501)、および脂肪酸または芳香族アルデヒドを使用して実現することができる。

【0151】

50

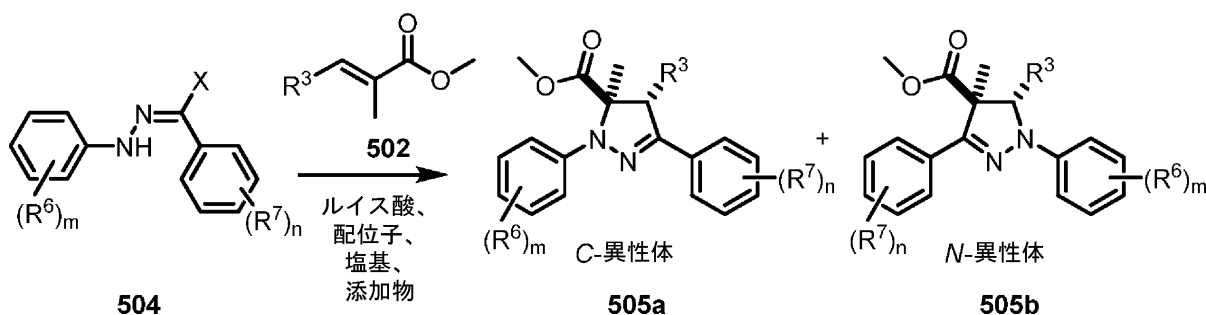
スキーム2



式504(X = ClまたはBr)で表されるハロゲン化ヒドラゾニルはニトリルイミンの前駆体でありうる。この前駆体を、5員複素環の形成のための1,3-双極子環化付加反応において使用することができ、N'-アロイル-N-アリール-ヒドラジンと五塩化リン、アップル試薬、もしくはジクロロトリフェニルホスホランとを反応させることで、または対応するヒドラゾンおよびクロラミンTから調製し、インサイチューで使用することができる。ヒドラゾンの求電子臭素化により臭化ヒドラゾニルを得ることができる。あるいは、任意選択のヒドラゾンと適切なCore-Kim試薬(例えばN-ハロスクシンイミド-ジメチルスルフィド錯体)との反応により、ハロゲン化ヒドラゾニルを調製することもできる。

【0152】

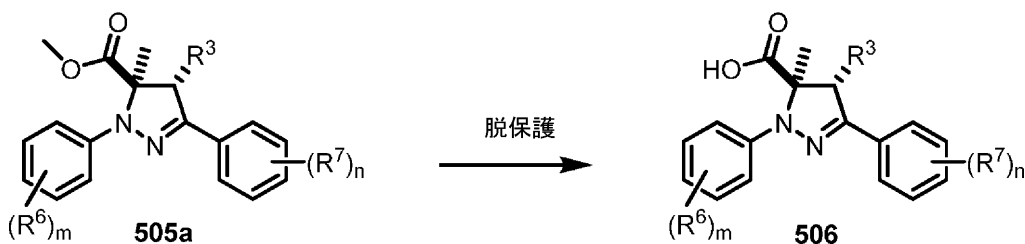
スキーム3



スキーム3に示すように、式505aおよび505bの4,5-ジヒドロピラゾール中間体を、それぞれの塩化ヒドラゾニル前駆体からインサイチューで生成される関心対象のニトリルイミン双極子と、求双極子としての式502の化合物などのオレフィン(例えば α, β -不飽和エノエート)との[3+2]環化付加反応を使用して調製することができる。求双極子のE-幾何学的配置が2-ピラゾリンのC4位およびC5位のトランス立体化学配置に変換される。反応の位置選択性は、反応条件以外に、双極子および求双極子の電子特性によっても影響されうる。 α, β -二置換- α, β -不飽和求双極子はC-位置異性体の形成を促進するものであり、アリール環上の電子吸引基は位置選択性を低下させる。位置異性体を従来のクロマトグラフィー法を使用して分離することができる。適切なルイス酸触媒および配位子を低温で使用することで、反応のエナンチオ選択性に影響を与えることができる。

【0153】

スキーム4



式505aで表される4,5-ジヒドロピラゾールの脱保護を、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム水溶液を使用して塩基性条件下で実現することができる。得

られた塩を希酸で処理することで遊離カルボン酸(506)に変換することができる。

【0154】

スキーム 5



10

式508の化合物をカルボン酸506およびアミン507からスキーム5に従って調製することができる。反応は、活性化試薬、例えばN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)の存在下、有機溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン中、任意で塩基、例えばN,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンの存在下、例えば0℃～60℃の範囲の温度で実行可能である。

【0155】

鏡像異性体特異的活性

20

特定の態様では、本明細書に記載の化合物は2つまたはそれ以上の立体異性体を含みうる。本明細書において使用される「立体異性体」という用語は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有する本態様の化合物を意味する。例えば、本明細書に記載の化合物は2つの鏡像異性体を含みうる。本明細書において使用される「鏡像異性体」とは、重ね合わせることができない互いの鏡像である2つの立体異性体のうち1つのことである。いくつかの場合では、化合物の鏡像異性体のラセミ混合物を個々の鏡像異性体に分離することができる。例えば、鏡像異性体を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(例えばキラルHPLC)、結晶化などであるがそれらに限定されない分離技術を使用して分離することができる。他の態様では、個々の鏡像異性体を別々に、例えばキラル出発原料および不斉合成技術を使用することで合成することができる。

30

【0156】

特定の態様では、個々の鏡像異性体を、上記のようにキラル分離技術(例えばキラルHPLC)を使用して分離することができる。いくつかの場合では、キラル分離技術は、実質的に純粋な個々の鏡像異性体を与えるように構成されている。例えば、個々の鏡像異性体は純度90%もしくはそれ以上、例えば純度95%もしくはそれ以上、または96%もしくはそれ以上、または97%もしくはそれ以上、または98%もしくはそれ以上、または99%もしくはそれ以上、または99.5%もしくはそれ以上、または99.9%もしくはそれ以上、さらには100%を有する。特定の態様では、個々の鏡像異性体は純度98%、または99%、または99.9%を有する。いくつかの場合では、分離された鏡像異性体は鏡像異性体過剰率90%もしくはそれ以上、例えば95%もしくはそれ以上、または96%もしくはそれ以上、または97%もしくはそれ以上、または98%もしくはそれ以上、または99%もしくはそれ以上、または99.5%もしくはそれ以上、または99.9%もしくはそれ以上を有する。

40

【0157】

個々の鏡像異性体を分離するためにキラル分離技術(例えばキラルHPLC)が使用される態様では、異なる鏡像異性体は、使用される分離条件下で著しく異なる保持時間を示しうる(例えば以下の実施例16を参照)。例えば、第1の鏡像異性体は第2の鏡像異性体よりも著しく短い保持時間を示しうる。これらの場合では、第1の鏡像異性体は「高速溶離」鏡像異性体と記述されることがあり、第2の鏡像異性体は「低速溶離」鏡像異性体と記述されることがある。いくつかの場合では、第1および第2の鏡像異性体は溶離時間差0.1分もしくはそれ以上、例えば0.2分もしくはそれ以上、例えば0.3分もしくはそれ以上、または0.4分

50

もしくはそれ以上、または0.5分もしくはそれ以上、または0.6分もしくはそれ以上、または0.7分もしくはそれ以上、または0.8分もしくはそれ以上、または0.9分もしくはそれ以上、または1分もしくはそれ以上、または1.1分もしくはそれ以上、または1.2分もしくはそれ以上、または1.3分もしくはそれ以上、または1.4分もしくはそれ以上、または1.5分もしくはそれ以上、または1.6分もしくはそれ以上、または1.7分もしくはそれ以上、または1.8分もしくはそれ以上、または1.9分もしくはそれ以上、または2分もしくはそれ以上、または2.5分もしくはそれ以上、または3分もしくはそれ以上、または3.5分もしくはそれ以上、または4分もしくはそれ以上、または4.5分もしくはそれ以上、または5分もしくはそれ以上を示しうる。いくつかの態様では、第1および第2の鏡像異性体は0.5分～2分、例えば0.5分～1.5分、または0.7分～1.2分の範囲の溶離時間差を示す。例えば、第1および第2の鏡像異性体は溶離時間差1分を示しうる。

10

【0158】

特定の態様では、一方の鏡像異性体は他方の鏡像異性体の活性よりも高い活性を示しうる。例えば、第1の鏡像異性体は第2の鏡像異性体の活性よりも高い活性を示しうる。あるいは、第2の鏡像異性体は第1の鏡像異性体の活性よりも高い活性を示しうる。いくつかの場合では、上記のように、キラル分離技術(例えばキラルHPLC)において保持時間に基づいて、鏡像異性体を互いに区別することができる。これらの場合では、第1の鏡像異性体(例えば高速溶離鏡像異性体)は第2の鏡像異性体(例えば低速溶離鏡像異性体)とは著しく異なる活性を示しうる。例えば、高速溶離鏡像異性体は低速溶離鏡像異性体よりも高い活性を示しうる。他の態様では、低速溶離鏡像異性体は高速溶離鏡像異性体よりも高い活性を示す。

20

【0159】

いくつかの場合では、化合物の活性をその最大半減阻害濃度(IC₅₀)により測定することができる。IC₅₀は、生物学的プロセス(またはプロセスの構成要素、例えば酵素、細胞、細胞受容体、微生物など)を阻害する際の化合物の有効性の尺度である。この定量的尺度は、生物学的プロセスを半分阻害するために化合物がどのくらい必要かを示すものである。特定の態様では、上記のように、化合物の鏡像異性体は著しく異なる活性を示しうる。例えば、第2の鏡像異性体(例えば低速溶離鏡像異性体)は第1の鏡像異性体(例えば高速溶離鏡像異性体)よりも低いIC₅₀を示しうる。すなわち、第2の鏡像異性体は第1の鏡像異性体よりも活性が高い。いくつかの場合では、第2の鏡像異性体のIC₅₀は、第1の鏡像異性体のIC₅₀の75%もしくはそれ未満、例えば70%もしくはそれ未満、例えば65%もしくはそれ未満、または60%もしくはそれ未満、または55%もしくはそれ未満、または50%もしくはそれ未満、または45%もしくはそれ未満、または40%もしくはそれ未満、または35%もしくはそれ未満、または30%もしくはそれ未満、または25%もしくはそれ未満、または20%もしくはそれ未満、または15%もしくはそれ未満、または10%もしくはそれ未満、または5%もしくはそれ未満、または3%もしくはそれ未満であるか、あるいは、第2の鏡像異性体のIC₅₀は第1の鏡像異性体のIC₅₀の1%もしくはそれ未満である。

30

【0160】

他の態様では、第1の鏡像異性体(例えば高速溶離鏡像異性体)は第2の鏡像異性体(例えば低速溶離鏡像異性体)よりも低いIC₅₀を示す。すなわち、第1の鏡像異性体は第2の鏡像異性体よりも活性が高い。特定の態様では、第1の鏡像異性体のIC₅₀は、第2の鏡像異性体のIC₅₀の75%もしくはそれ未満、例えば70%もしくはそれ未満、例えば65%もしくはそれ未満、または60%もしくはそれ未満、または55%もしくはそれ未満、または50%もしくはそれ未満、または45%もしくはそれ未満、または40%もしくはそれ未満、または35%もしくはそれ未満、または30%もしくはそれ未満、または25%もしくはそれ未満、または20%もしくはそれ未満、または15%もしくはそれ未満、または10%もしくはそれ未満、または5%もしくはそれ未満、または3%もしくはそれ未満であるか、あるいは、第1の鏡像異性体のIC₅₀は第2の鏡像異性体のIC₅₀の1%またはそれ未満である。

40

【0161】

細胞ベースアッセイでの化合物の試験

本態様の化合物を活性についてインビトロおよびインビボでスクリーニングすることがで

50

きる。インビトロアッセイに関して、本開示は、本明細書に記載の細胞ベース細胞毒性アッセイを提供する。インビボアッセイに関して、本開示は、本明細書に記載のマウス異種移植アッセイを提供する。

【0162】

薬学的組成物

本開示は、少なくとも1つの式(I)の化合物と、任意で薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物または医薬を提供する。例えばがんまたは線維症などの状態の処置のために、薬学的組成物または医薬を患者に投与することができる。

【0163】

製剤化および投与

本態様の化合物は、有効量の該化合物と、経腸または非経口適用に好適な賦形剤または担体との組み合わせまたは混合物を含む、薬学的組成物または医薬の製造において有用である。

【0164】

本態様における使用のための薬学的組成物または医薬を、1つまたは複数の生理学的に許容される担体または賦形剤を使用して標準的技術により製剤化することができる。好適な薬学的担体は本明細書およびE.W. Martinの「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。本態様の化合物ならびにそれらの生理学的に許容される塩および溶媒和物を、吸入、局所、経鼻、経口、非経口、または直腸を含む任意の好適な経路による投与用に製剤化することができる。したがって、薬学的組成物の投与は、皮内注射、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、鼻腔内注射、脳内注射、気管内注射、動脈内注射、腹腔内注射、膀胱内注射、胸膜内注射、冠内注射、または腫瘍内注射により、シリンジまたは他の装置を用いて行うことができる。経皮投与も想定され、吸入投与またはエアロゾル投与も同様である。錠剤およびカプセル剤を経口投与、直腸投与、または腔内投与することができる。

【0165】

経口投与では、薬学的組成物または医薬は、例えば、薬学的に許容される担体および/または薬学的に許容される賦形剤を用いて従来手段により調製される錠剤またはカプセル剤の形態を取りうる。特定の態様では、錠剤およびゼラチンカプセル剤は、有効成分、すなわち本態様の化合物を、(a) 希釈剤または充填剤、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース(例えばエチルセルロース、結晶セルロース)、グリシン、ペクチン、ポリアクリレート、および/またはリン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム; (b) 潤滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、金属ステアリン酸塩、コロイド状二酸化ケイ素、水添植物油、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および/またはポリエチレングリコール; また、錠剤では(c) 結合物質、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンのり、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはヒドロキシプロピルメチルセルロース; 所望であれば(d) 崩壊剤、例えばデンプン(例えばジャガイモデンプンもしくはナトリウムデンプン)、グリコレート、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物; (e) 湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ならびに/あるいは(f) 吸収剤、着色料、香料、および甘味料と共に含む。

【0166】

錠剤は、当技術分野において公知の方法に従ってフィルムコーティングまたは腸溶コーティングされてもよい。経口投与用の液体製剤は、例えば溶液剤、シロップ剤、または懸濁液剤の形態を取ってもよく、水または他の好適なビヒクルで使用前に構成される乾燥製剤として提供されてもよい。そのような液体製剤は、薬学的に許容される添加物、例えば、懸濁化剤、例えばソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または硬化食用脂; 乳化剤、例えばレシチンまたはアラビアゴム; 非水性ビヒクル、例えばアーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、または分留植物油; および保存料、例えばp-ヒドロキシ安息香

10

20

30

40

50

酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸を用いて従来の手段により調製可能である。この製剤は緩衝塩、香料、着色料、および/または甘味料を適宜含んでもよい。所望であれば、経口投与用製剤を、有効化合物の制御放出をもたらすように好適に製剤化することができる。

【0167】

吸入による投与では、本化合物を、好適な噴霧剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスの使用を伴う加圧パックまたは噴霧器からのエアロゾルスプレー押し出しという形態で好都合に送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、定量を送達するためのバルブを設けることで決定可能である。本化合物と好適な粉末基剤、例えば乳糖またはデンプンとの粉末混合物を含む、吸入器またはガス注入器中での使用のための例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを製剤化することができる。

10

【0168】

本態様の化合物を注射による非経口投与、例えばボーラス注射または持続注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤を、添加された保存料と共に、単位剤形で、例えばアンプルまたは複数用量容器で提供することができる。特定の態様では、注射用組成物は等張水溶液剤または等張水性懸濁液剤であり、坐薬は脂肪乳剤または脂肪懸濁液剤から調製される。本組成物は滅菌されていてもよく、かつ/または保存料、安定剤、湿潤剤、もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および/または緩衝剤などの補助剤を含んでいてもよい。あるいは、有効成分は、好適なビヒクル、例えば滅菌パイロジェンフリー水で使用前に再構成される粉末形態であってもよい。さらに、本組成物は他の治療的に有益な物質を含んでいてもよい。本組成物は、それぞれ従来の混合法、造粒法、またはコーティング法に従って調製され、有効成分を約0.1~75%または約1~50%含む。

20

【0169】

経皮適用に好適な製剤は、有効量の本態様の化合物を担体と共に含む。特定の態様では、担体として、宿主の皮膚を通過することを支援する吸収性の薬理学的に許容される溶媒が挙げられる。例えば、経皮装置は包帯の形態であり、包帯は、裏地部材と、本化合物を任意で担体と共に収容するリザーバと、任意で、制御された所定の速度で長期間にわたって本化合物を宿主の皮膚に送達する律速バリアと、任意で、該装置を皮膚に固定する接着性オーバーレイとを含む。マトリックス経皮製剤を使用してもよい。

30

【0170】

特定の態様では、例えば皮膚および眼への局所適用に好適な製剤は、当技術分野において周知の水溶液剤、軟膏剤、クリーム剤、またはゲル剤である。そのような製剤は可溶化剤、安定剤、等張化剤、緩衝剤、および保存料を含んでいてもよい。

【0171】

本化合物は、従来の坐薬基剤、例えばカカオバターまたは他のグリセリドを例えば含む、直腸用組成物、例えば坐薬または停留浣腸として製剤化されてもよい。

【0172】

さらに、本化合物はデポー製剤として製剤化されてもよい。そのような長時間作用型製剤は、移植(例えば皮下もしくは筋肉内)によって、または筋肉内注射によって投与可能である。したがって、例えば、本化合物を、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料と共に(例えば許容される油中の乳剤として)またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性の誘導体、例えば難溶性の塩として製剤化することができる。

40

【0173】

所望であれば、本組成物を、有効成分を含む1つまたは複数の単位剤形を含みうるパックまたは分配装置として提供することができる。例えば、パックは金属箔またはプラスチック箔、例えばプリスターパックを含みうる。投与についての説明書をパックまたは分配装置に添付してもよい。

【0174】

50

組み合わせ製剤

特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、有効量の本明細書に定義される本態様の化合物と、化学療法剤などの別の治療用物質とを含む。

【0175】

化学療法剤の例としては、ダウノルビシン、ダウノマイシン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、エソルビシン、ブレオマイシン、マホスファミド、イホスファミド、シトシンアラビノシド、ビス-クロロエチルニトロソウレア、ブスルファン、マイトマイシンC、アクチノマイシンD、ミスラマイシン、プレドニゾン、ヒドロキシprogesterone、テストステロン、タモキシフェン、ダカルバジン、プロカルバジン、ヘキサメチルメラミン、ペンタメチルメラミン、ミトキサントロン、アムサクリン、クロラムブシル、メチルシクロヘキシルニトロソウレア、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、シクロホスファミド、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン(CA)、5-アザシチジン、ヒドロキシウレア、デオキシコホルマイシン、4-ヒドロキシペルオキシシクロホスホラミド、5-フルオロウラシル(5-FU)、5-フルオロデオキシウリジン(5-FUdR)、メトトレキサート(MTX)、コルヒチン、タキソール、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、トリメトトレキサート、テニポシド、シスプラチン ジエチルスチルベストロール(DES)、ビスモデギブ(GDC-0449)、エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、ペメトレキセド(Alimta(登録商標))、PI3K阻害物質LY294002、TGF β 阻害物質SB431542、およびシスプラチンが挙げられるがそれらに限定されない。一般的にはThe Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 15th Ed. 1987, pp. 1206-1228, Berkow et al., eds., Rahway, N.J.を参照のこと。

【0176】

特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物と、ビスモデギブ(GDC-0449)、エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、ペメトレキセド(Alimta(登録商標))、LY294002、SB431542、およびシスプラチンより選択される別の治療用物質とを含む。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物とビスモデギブ(GDC-0449)とを含む。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物とエルロチニブ(Tarceva(登録商標))とを含む。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物とペメトレキセド(Alimta(登録商標))とを含む。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物とLY294002とを含む。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物とSB431542とを含む。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物とシスプラチンとを含む。

【0177】

本態様の化合物と共に使用される場合、当該の化学療法剤は、個々に使用されてもよい(例えば5-FUおよび本態様の化合物)か、順次使用されてもよい(例えば一定期間の5-FUおよび本態様の化合物の後、例えばMTXおよび本態様の化合物)か、または、1つもしくは複数の他の当該の化学療法剤と組み合わせて使用されてもよい(例えば5-FU、MTX、および本態様の化合物、もしくは5-FU、放射線療法、および本態様の化合物)。投与は、同じもしくは異なる投与経路で行ってもよい、または同じ薬学的製剤中で一緒に行ってもよい。

【0178】

特定の態様では、治療有効量の本態様の化合物は、手術と、および任意で別の化学療法剤の投与と組み合わせて投与される。

【0179】

特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物と、抗体(例えば治療有効抗体)などの別の治療用物質とを含む。本開示の態様における使用に好適な抗体としては、Shhポリペプチドに特異的に結合する抗体、またはその抗原結合断片が挙げられる。例えば、本開示の態様における使用に好適な抗体は、2016年6月29日出願の「Antibodies Specific to Sonic Hedgehog and Methods of Use Thereof」と題する米国特許仮出願に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み入れられる。本態様の化合物と共に使用される場合、本明細書に記載の当該の抗体は、個々に投与されてもよい(例えば、治

療有効抗体組成物、および本態様の化合物を含む別の組成物)か、順次投与されてもよい(例えば、一定期間の抗体の後、本態様の化合物、またはその逆)か、または組み合わせて投与されてもよい(例えば、抗体と本態様の化合物とを含む治療有効組成物)。投与は、同じもしくは異なる投与経路で行ってもよい、または同じ薬学的製剤中で一緒に行ってもよい。

【0180】

抗体(例えば治療有効抗体)に結合した本開示の化合物を含む組み合わせ製剤も本明細書において提供される。本開示の態様における使用に好適な抗体としては、Shhポリペプチドに特異的に結合する抗体、またはその抗原結合断片が挙げられる。例えば、本開示の態様における使用に好適な抗体は、2016年6月29日出願の「Antibodies Specific to Sonic Hedgehog and Methods of Use Thereof」と題する米国特許仮出願に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み入れられる。「結合体」とは、第2の部分(例えば抗体)と安定に結合した第1の部分(例えば本開示の化合物)を意味する。「安定に結合した」とは、1つの部分が標準的条件下で別の部分または構造に結合していることを意味する。特定の態様では、第1の部分および第2の部分は1個または複数の共有結合を通じて互いに結合している。本開示の化合物は、抗体のいずれか1個または複数のIgポリペプチド(すなわち重鎖または軽鎖)に結合しうる。

10

【0181】

本開示の化合物は、抗体に、任意の好適な様式で、かつ、本化合物および/または抗体の活性に、例えば、がんを処置するために個体に投与される場合の本化合物の治療活性に適合する様式で結合しうる。したがって、いくつかの場合では、本開示の化合物は非共有結合的に抗体に結合している。いくつかの場合では、抗体は担体(例えばポリマー担体、リポソームなど)で官能化されており、本化合物は、本化合物を抗体に結合させるように、担体と非共有結合的に相互作用しうる。

20

【0182】

いくつかの場合では、本開示の化合物は、抗体結合体中で抗体に共有結合している。そこで、抗体結合体をX-(L-)Yとして模式的に表すことができ、ここで、Xは抗体であり、Lは任意選択の連結基であり、Yは本開示の化合物であり、「-」は共有結合を表す。本化合物は、結合体中で抗体に任意の好適な様式で共有結合しうる。化合物は、例えば、還元SH基(例えばシステイン残基の)に結合することで該化合物と抗体のIgポリペプチドとの間でジスルフィド結合を形成してもよく、かつ/または、Igポリペプチドの酸化された炭水化物と遊離アミン基との間の初期 Schiff 塩基(イミン)連結の還元により形成される第二級アミンを包含しうる、抗体のIgポリペプチドの炭水化物側鎖に結合してもよい。化合物は、ジスルフィド結合形成によって還元抗体成分のヒンジ領域に結合してもよい。あるいは、このような剤は、N-スクシニル 3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPDP)などのヘテロ二機能性架橋剤を使用して結合されてもよい。したがって、本抗体結合体に含まれる抗体の好適なIgポリペプチドを、例えば、ペイロード基および/または連結基の結合に好適な部位を欠いていることがある親Igポリペプチドに対してIgポリペプチドのアミノ酸配列中の1個または複数のアミノ酸を修飾することで、ペイロード基および/または連結基の結合に好適な結合部位を含むように操作することができる。修飾は、結合化学反応に利用可能な結合部位を導入するために適切な、親Igポリペプチドの1個または複数のアミノ酸の挿入、欠失、および置換のうち1つまたは複数を含むうる。

30

40

【0183】

いくつかの態様では、本化合物は抗体のFc領域中の炭水化物部分によって結合している。抗体結合体の抗体成分が抗体断片である場合、Fc領域は存在しないことがある。しかし、全長抗体または抗体断片の軽鎖可変領域に炭水化物部分を導入することは可能である。

【0184】

いくつかの態様では、本化合物はクリックケミストリー反応の使用を通じて抗体または断片に結合している。任意の好適なクリックケミストリー、例えば、化学的に安定な1,4-二置換1,2,3-トリアゾール基を通じて結合性部分(例えば本化合物)を抗体に連結させるヒュ

50

スゲン1,3-双極子環化付加銅触媒反応を使用することができる。他の代替例としては、ディールス・アルダーなどの環化付加反応、求核置換反応(例えば、エポキシ化合物およびアジリジン化合物のような小さなひずみ環に対する)、カルボニル化学反応による尿素化合物の形成、および、炭素-炭素二重結合、例えばチオール-イン反応におけるアルキンが関与する反応が挙げられる。

【0185】

任意の好適な連結基(L)を使用することで、抗体(すなわち抗体のIgポリペプチド)を本開示の化合物と結合させることができる。連結基は開裂性連結基または非開裂性連結基でありうる。

【0186】

例えば、いくつかの態様では、連結基は、細胞内環境中に(例えばリソソームもしくはエンドソームまたはカベオラ内に)存在する開裂剤により開裂可能である。連結基は、例えば、細胞内ペプチダーゼにより、またはリソソームもしくはエンドソームプロテアーゼを含むがそれらに限定されないプロテアーゼ酵素により開裂されるペプチジル連結基でありうる。通常、ペプチジル連結基は少なくとも2個のアミノ酸の長さまたは少なくとも3個のアミノ酸の長さである。開裂剤としては、ペプチジル連結基を加水分解することでペイロード、例えば治療用物質を標的細胞の内側に放出することができる、カテプシンBおよびDならびにプラスミンを挙げることができる。例えば、がん性組織中で高発現しているチオール依存性プロテアーゼカテプシンBにより開裂可能なペプチジル連結基を使用することができる(例えばPhe-LeuまたはGly-Phe-Leu-Gly連結基)。他のそのような連結基は例えば米国特許第6,214,345号に記載されている。特定の態様では、細胞内プロテアーゼにより開裂可能なペプチジル連結基はVal-Cit連結基またはPhe-Lys連結基である。

【0187】

他の態様では、開裂性連結基はpH感受性であり、すなわち、特定のpH値での加水分解に感受性がある。通常、pH感受性連結基は酸性条件下で加水分解可能である。例えば、リソソーム(例えばヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、cis-アコニット酸アミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなど)中で加水分解可能な酸不安定性連結基を使用することができる。そのような連結基は、中性pH条件、例えば血中のpH条件下で相対的に安定であるが、リソソームのおおよそのpHであるpH 5.5または5.0未満では不安定である。特定の態様では、加水分解性連結基は、チオエーテル連結基(例えば、アシルヒドラゾン結合によって治療用物質に結合するチオエーテル(例えば米国特許第5,622,929号を参照))である。

【0188】

さらに他の態様では、連結基は、還元条件下で開裂可能である(例えばジスルフィド連結基)。SATA(N-スクシンイミジル-S-アセチルチオアセテート)、SPDP(N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート)、SPDB(N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)ブチレート)およびSMPT(N-スクシンイミジル-オキシカルボニル- α -メチル- α -(2-ピリジル-ジチオ)トルエン)、SPDBおよびSMPTを使用して形成可能な基を例えば含む種々のジスルフィド連結基が当技術分野において公知である。

【0189】

さらに他の特定の態様では、連結基はマロネート連結基、マレイミドベンゾイル連結基、または3'-N-アミド類似体である。

【0190】

前記連結基は細胞外環境に実質的に感受性がなくてもよい。本明細書において連結基に関して使用される「細胞外環境に実質的に感受性がない」とは、抗体結合体が細胞外環境(例えば血漿)中に上記の開裂剤または開裂条件の非存在下で存在する際に、抗体結合体の試料中の連結基の約20%またはそれ未満、例えば約15%またはそれ未満、約10%またはそれ未満、約5%またはそれ未満、約3%またはそれ未満、例えば約1%またはそれ未満が開裂することを意味する。

【0191】

いくつかの場合では、連結基は非開裂性である。非開裂性連結基は、酸誘導開裂、光誘導開裂、ペプチダーゼ誘導開裂、エステラーゼ誘導開裂、またはジスルフィド結合開裂などの開裂に実質的に抵抗性がある。そのような非開裂性連結基の例としては、N-スクシンイミジル-4-(ヨードアセチル)-アミノベンゾエート(SIAB)、N-スクシンイミジルヨードアセテート(SIA)、N-スクシンイミジルプロモアセテート(SBA)、およびN-スクシンイミジル3-(プロモアセトアミド)プロピオネート(SBAP)からなる群より選択されるハロアセチル系部分である基またはそれから誘導可能である基が挙げられるがそれらに限定されない。あるいは、非開裂性連結基は、非限定的に、N-スクシンイミジル4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボキシレート(SMCC)、N-スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)-シクロヘキサン-1-カルボキシ-(6-アミドカプロエート)(LC-SMCC)、K-マレイミドウンデカン酸N-スクシンイミジルエステル(KMUA)、 γ -マレイミド酪酸N-スクシンイミジルエステル(GMBS)、 ϵ -マレイミドカプロン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(EMCS)、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)、N-(α -マレイミドアセトキシ)-スクシンイミドエステル(AMAS)、スクシンイミジル-6-(p-マレイミドプロピオンアミド)ヘキサノエート(SMPH)、N-スクシンイミジル4-(p-マレイミドフェニル)-ブチレート(SMPB)、およびN-(p-マレイミドフェニル)イソシアネート(PMPI)からなる群より選択されるマレイミド系部分であるか、またはそれから誘導される。別の非開裂性連結基はマレイミドカプロイルである。

【0192】

治療有効量および投与

特定の態様では、患者においてがんまたは線維症を予防、処置、または制御するために、薬学的組成物または医薬が治療有効用量で患者に投与される。薬学的組成物または医薬は、有効な治療応答を患者において誘発するために十分な量で患者に投与される。有効な治療応答とは、疾患(例えばがんまたは線維症)の症状または合併症を少なくとも部分的に停止または遅延させる応答のことである。これを達成するために十分な量が「治療有効用量」と定義される。

【0193】

投与される化合物の投与量は、温血動物(哺乳動物)の種、体重、年齢、個々の状況、処置される区域の表面積、および投与形態に依存する。用量の規模は、特定の対象における特定の化合物の投与に伴う任意の副作用の存在、性質、および程度によっても決定される。約50~70kgの哺乳動物への経口投与用の単位投与量は有効成分約5~500mgを含みうる。通常、本態様の化合物の投与量は、所望の効果を実現するために十分な投与量である。

【0194】

最適な投与スケジュールを、対象の体内での化合物蓄積の測定により計算することができる。一般に、投与量は、体重1kg当たり1ng~1,000mgであり、毎日、毎週、毎月、または毎年1回または複数回投与可能である。当業者は最適な投与量、投与方法、および繰り返し頻度を決定することができる。

【0195】

特定の態様では、本態様の化合物を含む薬学的組成物または医薬が、対象の体重1kg当たり化合物約1mg(1mg/kg)~約1g/kgの範囲の一日量で複数日間投与される。特定の態様では、一日量は約5mg/kg~約500mg/kgの範囲の用量である。特定の態様では、一日量は約10mg/kg~約250mg/kgである。特定の態様では、一日量は約25mg/kg~約150mg/kgである。一日量は、1日当たり1回投与されてもよく、下位用量に分割されて複数用量で、例えば1日当たり2回、3回、または4回投与されてもよい。

【0196】

所望の治療効果を実現するために、化合物を治療有効一日量で複数日間投与することができる。したがって、対象においてがんまたは線維症を処置するための化合物の治療的に有効な投与は、3日間~2週間またはそれ以上の範囲の期間続く定期的な(例えば毎日の)投与を必要とする。通常、化合物は少なくとも3日間連続、多くの場合少なくとも5日間連続、さらに多くの場合少なくとも10日間連続、時には20日間、30日間、40日間、またはそれ

を上回る連続した日数の間投与される。毎日連続の投与は治療有効用量を実現するための1つの経路であるが、対象において化合物の治療有効濃度を維持するために十分な頻度で投与が繰り返される限り、化合物が毎日投与されないとしても、治療的に有益な効果を実現することができる。例えば、化合物を2日に1回、3日に1回、または、高用量範囲が対象により使用および耐容される場合には週1回投与することができる。

【0197】

このような化合物の最適投与量、毒性、および治療有効性は、個々の化合物の相対作用強度に応じて異なってもよく、細胞培養物中または実験動物中で標準的な薬学的手法によって、例えばLD₅₀(集団の50%における致死量)およびED₅₀(集団の50%における治療的に有効な用量)を決定することによって、決定可能である。毒性効果と治療効果との間の用量比を治療指数とし、それをLD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。特定の態様では、本開示は、大きな治療指数を示す化合物を提供する。毒性副作用を示す化合物を使用してもよいが、正常細胞に対する潜在的な損傷を最小限にすることで副作用を減少させるために患部組織の部位を当該化合物の標的とする送達システムを設計するように注意を払うべきである。

10

【0198】

細胞培養アッセイおよび動物試験などから得られるデータを、ヒトにおける使用のための投与量範囲を製剤化するために使用することができる。特定の態様では、このような化合物の投与量は、ほとんどまたは全く毒性を伴わないED₅₀を含む、ある循環濃度の範囲内にある。投与量は、使用剤形および投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。本態様の方法において使用される任意の化合物では、治療有効用量を最初に細胞培養アッセイから推定することができる。細胞培養物中で決定されたIC₅₀(症状の最大半減阻害を実現する試験化合物の濃度)を含む循環血漿中濃度範囲を実現するように、動物モデルにおいて用量を製剤化することができる。ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために、そのような情報を使用することができる。血漿中レベルを例えば高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって測定することができる。一般に、小分子化合物の用量当量は、典型的な対象について約1ng/kg~100mg/kgである。

20

【0199】

処置が成功した後、処置される状態、例えばがんまたは線維症の再発を予防するために、対象に維持療法を受けさせることが望ましいことがある。

30

【0200】

化合物を使用するがんの処置

本態様は、式(I)の化合物を使用してがんなどの状態を例えば処置するための方法を提供する。いくつかの場合では、がんは、GLIポリペプチドを発現するがんである。例えば、GLIポリペプチドを発現する任意の細胞または腫瘍細胞を使用して本態様の方法を実施することができる。いくつかの場合では、がんはRAS変異がんである。例えば、変異RASポリペプチドを発現する任意の細胞または腫瘍細胞を使用して本態様の方法を実施することができる。

【0201】

特定の態様では、がん性状態に罹患している対象を処置するための方法が提供される。本方法は、対象に治療有効量の本態様の化合物を投与する段階を含み、投与する段階により対象が処置される。

40

【0202】

さらに、本態様は、医学的治療における使用のための式(I)の化合物を提供する。さらに、本態様は、がんの処置における使用のための式(I)の化合物を提供する。さらに、本態様は、がんの処置用の医薬の製造における式(I)の化合物の使用を提供する。

【0203】

特定のがんはGLIポリペプチドまたは変異RASポリペプチドを発現する。したがって、対象における大部分のがん性状態またはがんを、本態様の化合物を使用して処置することができる。特定の態様では、がん性状態またはがんは結腸がん、黒色腫、中皮腫、肺がん(例

50

例えばNSCLC)、膵がん、腎細胞がん、乳がん、前立腺がん、肉腫、卵巣がん、食道がん、胃がん、肝細胞がん、上咽頭がん、および神経膠腫より選択される。

【0204】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する結腸がんに関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する結腸がんに関連している対象を処置する。

【0205】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する乳がんに関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する乳がんに関連している対象を処置する。

10

【0206】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する上咽頭がんに関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する上咽頭がんに関連している対象を処置する。

【0207】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する肺がんに関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する肺がんに関連している対象を処置する。肺がんとしては、気管支原性がん[扁平上皮がん、未分化小細胞がん、未分化大細胞がん、腺がん]、肺胞がん[細気管支がん]、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、中皮腫、SCLC、およびNSCLCが挙げられるがそれらに限定されない。

20

【0208】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する膵がんに関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する膵がんに関連している対象を処置する。

30

【0209】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する肉腫に関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する肉腫に関連している対象を処置する。肉腫としては血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫などのがんが挙げられるがそれらに限定されない。

【0210】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する消化器がんに関連している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する消化器がんに関連している対象を処置する。消化器がんとしては食道のがん[扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫]、胃のがん[癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫]、膵臓のがん[管状腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍]、小腸のがん[腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫]、および大腸のがん[腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫]が挙げられるがそれらに限定されない。

40

【0211】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する泌尿生殖器がんに関連している対象を処置する。特定の態様では

50

、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する泌尿生殖器がん罹患している対象を処置する。泌尿生殖器がんとしては、腎臓のがん[腺がん、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、白血病、腎細胞がん]、膀胱および尿道のがん[扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん]、前立腺のがん[腺がん、肉腫]、ならびに精巣のがん[精上皮腫、奇形腫、胚性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、ライディッヒ細胞腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫]が挙げられるがそれらに限定されない。

【0212】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する肝がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する肝がん罹患している対象を処置する。肝がんとしては、肝細胞がん、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、および血管腫が挙げられるがそれらに限定されない。

10

【0213】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する皮膚がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する皮膚がん罹患している対象を処置する。皮膚がんとしては、悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、母斑、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、および乾癬が挙げられるがそれらに限定されない。

20

【0214】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する婦人科がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する婦人科がん罹患している対象を処置する。婦人科がんとしては、子宮のがん[子宮内膜がん]、子宮頸部のがん[子宮頸がん、前浸潤性子宮頸部異形成]、卵巣のがん[卵巣がん(漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、類内膜がん、明細胞腺がん、未分類がん)]、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、および他の胚細胞腫瘍]、外陰部のがん[扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫]、膣のがん[明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、およびファロピウス管のがん[癌腫]が挙げられるがそれらに限定されない。

30

【0215】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する骨がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する骨がん罹患している対象を処置する。骨がんとしては、骨原性肉腫[骨肉腫]、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫[細網肉腫]、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫[骨軟骨性外骨症]、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、および巨細胞腫が挙げられるがそれらに限定されない。

【0216】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する神経系がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する神経系がん罹患している対象を処置する。神経系がんとしては、頭蓋のがん[骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、骨パジェット病]、髄膜のがん[髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症]、脳のがん[星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫(松果体腫)、多形神経膠芽腫、乏突起膠腫、シュワン腫、網膜芽腫、先天性腫瘍]、および脊髄のがん[神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫]が挙げられるがそれらに限定されない。

40

【0217】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLI

50

ポリペプチドを発現する血液がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する血液がん罹患している対象を処置する。血液がんとしては、血液のがん[骨髄性白血病(急性および慢性)、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群]、ホジキン病、ならびに非ホジキンリンパ腫(悪性リンパ腫)が挙げられるがそれらに限定されない。

【0218】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する副腎がん罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドを発現する副腎がん罹患している対象を処置する。副腎がんとしては神経芽腫が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0219】

本開示は、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドが発現しているがんの処置または予防のための方法を提供する。さらに、本開示は、KRAS、NRAS、またはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドが発現しているがんの処置または予防のための方法を提供する。特定の態様では、本方法は、薬学的組成物を患者に投与する段階を含む。当該の薬学的組成物は、例えば本明細書に記載の式(I)の化合物を含む。

【0220】

本態様の薬学的組成物は、単独で投与されるか、または1つもしくは複数のさらなる治療用化合物もしくは治療と組み合わせて投与される。当該の治療用化合物または治療の例としては、タキソール、シクロホスファミド、タモキシフェン、フルオロウラシル、およびドキソルビシンが挙げられるがそれらに限定されない。特定の態様では、薬学的組成物または医薬は、本態様の化合物と、エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、ペメトレキセド(Alimta(登録商標))、LY294002、SB431542、およびシスプラチンより選択される別の治療用物質とを含む。さらに、他の化学療法剤が本明細書に記載されている。

20

【0221】

がんを処置するための方法は、以下の段階のうち1つまたは複数を含んでもよい: 個体から組織もしくは体液の生体試料を取得する段階; 例えば生体試料とGLI1、GLI2、もしくはGLI3に向けられる抗体とを接触させることで、GLI1、GLI2、もしくはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドの発現について生体試料をスクリーニングする段階; または例えばGli1、Gli2、もしくはGli3 mRNAを検出することで、Gli1、Gli2、もしくはGli3ポリヌクレオチドの発現について生体試料をスクリーニングする段階。

30

【0222】

がんを処置するための方法は、以下の段階のうち1つまたは複数を含んでもよい: 個体から組織もしくは体液の生体試料を取得する段階; 例えば生体試料とKRAS、NRAS、もしくはHRASポリペプチドに向けられる抗体とを接触させることで、KRAS、NRAS、もしくはHRASポリペプチドなどの変異RASポリペプチドの発現について生体試料をスクリーニングする段階; または、例えばRas mRNAを検出することによって、RASポリヌクレオチドの発現について生体試料をスクリーニングする段階。

40

【0223】

多くのがんは、最初に本明細書に記載の化学療法剤を使用して処置される。しかし、ほとんどの場合、がんは当該化学療法剤に対する耐性を発生させ、そこで当該化学療法剤はもはや有効ではなくなる。したがって、一態様では、がんは多剤耐性がん、または他の意味で処置抵抗性であるがんである。したがって、特定の態様では、本態様の化合物を使用することで、腫瘍細胞中での化学療法剤に対する耐性を克服する。本方法は、少なくとも1つの化学療法剤に耐性がある腫瘍細胞に本態様の化合物を投与する段階を含み、投与する段階により続いて腫瘍細胞死が生じる。特定の態様では、本化合物は、本明細書に記載の式(I)の化合物である。

【0224】

50

特定の態様では、がんの処置における使用のための本態様の化合物が提供される。特定の態様では、本開示は、状態、例えば、GLIポリペプチドが発現しているがん、または変異RASポリペプチドが発現しているがんの治療的および/または予防的処置用の薬学的組成物または医薬の製造における、本態様の化合物の使用を提供する。

【0225】

特定の態様では、本開示は、GLIポリペプチドを発現するがんを処置するために、またはRAS変異がんを処置するために別の化学療法抗がん剤と組み合わせて使用するための薬学的組成物または医薬の製造における化合物の使用を提供する。本開示により提供される薬学的組成物および医薬は本明細書に記載されている。

【0226】

化合物を使用する線維症の処置

本態様は、式(I)の化合物を使用して例えば線維症などの状態を処置するための方法を提供する。いくつかの場合では、線維症は、GLIポリペプチドを発現する線維症である。例えば、GLIポリペプチドを発現する任意の細胞を使用して本態様の方法を実施することができる。

【0227】

特定の態様では、線維性状態に罹患している対象を処置するための方法が提供される。本方法は、対象に治療有効量の本態様の化合物を投与する段階を含み、投与する段階により対象が処置される。

【0228】

さらに、本態様は、医学的治療における使用のための式(I)の化合物を提供する。さらに、本態様は、線維症の処置における使用のための式(I)の化合物を提供する。さらに、本態様は、線維症の処置用の医薬の製造における式(I)の化合物の使用を提供する。

【0229】

特定の線維性状態はGLIポリペプチドを発現する。したがって、対象における線維性状態または線維症を、本態様の化合物を使用して処置することができる。特定の態様では、線維性状態または線維症は腎線維症、肺線維症、肝硬変、心内膜心筋線維症、関節線維症、クローン病、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症などより選択されるがそれらに限定されない。

【0230】

特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する腎線維症に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する肺線維症に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する肝硬変に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する心内膜心筋線維症に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する関節線維症に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現するクローン病に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する縦隔線維症に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する骨髄線維症に罹患している対象を処置する。特定の態様では、化合物を使用して、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドを発現する後腹膜線維症に罹患している対象を処置する。

【0231】

本開示は、GLI1、GLI2、またはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドが発現している線維症の処置または予防のための方法を提供する。特定の態様では、本方法は、薬学的組成物を患者に投与する段階を含む。当該の薬学的組成物は、例えば本明細書に記載の式(

10

20

30

40

50

l)の化合物を含む。

【0232】

本態様の薬学的組成物は、単独で投与されるか、または1つもしくは複数のさらなる治療用化合物もしくは治療と組み合わせて投与される。当該の治療用化合物または治療の例としては、ニンテダニブ、ピルフェニドン、副腎皮質ステロイド(例えばプレドニゾン)、抗炎症薬、免疫系抑制剤(例えばメトトレキサート、シクロスポリン シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ペニシラミンなど)、アセチルシステイン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ、ナタリズマブなど、およびそれらの組み合わせが挙げられるがそれらに限定されない。

【0233】

線維症を処置するための方法は、以下の段階のうち1つまたは複数を含んでもよい: 個体から組織もしくは体液の生体試料を取得する段階; 例えば生体試料とGLI1、GLI2、もしくはGLI3に向けられる抗体とを接触させることによって、GLI1、GLI2、もしくはGLI3ポリペプチドなどのGLIポリペプチドの発現について生体試料をスクリーニングする段階; または、例えばGli1、Gli2、もしくはGli3 mRNAを検出することによって、Gli1、Gli2、もしくはGli3ポリヌクレオチドの発現について生体試料をスクリーニングする段階。

【0234】

特定の態様では、線維症の処置における使用のための本態様の化合物が提供される。特定の態様では、本開示は、状態、例えば、GLIポリペプチドが発現している線維症の治療的および/または予防的処置用の薬学的組成物または医薬の製造における、本態様の化合物の使用を提供する。

【0235】

特定の態様では、本開示は、GLIポリペプチドを発現する線維症を処置するために別の治療用物質と組み合わせて使用するための薬学的組成物または医薬の製造における化合物の使用を提供する。本開示により提供される薬学的組成物および医薬は本明細書に記載されている。

【0236】

キット

上記で示唆された診断用途、研究用途、および治療用途における使用に関して、キットも本開示により提供される。診断用途および研究用途において、当該のキットは以下のうちいずれかまたはすべてを含みうる: アッセイ試薬、緩衝液、本態様の化合物、GLIポリペプチド、RASポリペプチド、Gli核酸、Ras核酸、抗GLI抗体、抗RAS抗体、ハイブリダイゼーションプローブおよび/またはプライマー、Gli発現構築物、Ras発現構築物など。治療用製剤は、滅菌生理食塩水、または別の薬学的に許容される乳剤性基剤および懸濁性基剤を含みうる。

【0237】

さらに、本キットは、本態様の方法の実施用の指示書(すなわちプロトコール)を含む説明資料を含みうる。説明書は本キット中に種々の形態で存在しうるものであり、そのうち1つまたは複数が本キット中に存在しうる。説明資料は、書面資料または印刷資料を通常含むが、それらに限定されるものではない。当該説明書を記憶およびエンドユーザーに伝達することが可能なあらゆる媒体が想定される。そのような媒体としては、電子記憶媒体(例えば磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ、フラッシュメモリ)、光学媒体(例えばCD-ROM、DVD、ブルーレイ)などが挙げられるがそれらに限定されない。そのような媒体は、当該説明資料を提供するインターネットサイトのアドレスを含みうる。

【0238】

多種多様なキットおよび構成要素は、キットの想定ユーザーに応じて、および該ユーザーの特定のニーズに応じて、本態様に従って用意することができる。

【0239】

特定の態様では、本キットは、薬学的キットであり、かつ、(i) 本明細書に開示される本態様の化合物と(ii) 薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を含む。薬学的キットは

10

20

30

40

50

、薬学的組成物が、GLIポリペプチド、Gli核酸、RASポリペプチド、またはRas核酸を発現するがんまたは線維症を処置するために使用可能であるかまたは使用されるべきであることを記載する、説明書を含んでもよい。

【0240】

キットのさらなる態様は、本明細書に記載の方法のいずれかの変形を当業者が実行することを可能にするであろう、任意選択の機能的構成要素を含む。

【0241】

以下の実施例は、本発明の態様を実行および使用する方法の完全な開示および説明を当業者に示すために記載されるものであり、本発明者らがその発明と見なすものの範囲を限定するように意図されているわけではなく、以下の実験が実行されたすべてのまたは唯一の実験であることを表すように意図されているわけでもない。使用した数値(例えば量、温度など)について正確さを確保するよう努めたが、いくつかの実験上の誤差および偏差を考慮すべきである。別途指示がない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏度であり、圧力は大気圧またはその近傍である。

【0242】

以下の実施例においては、別途指示がない限り、すべての温度は摂氏度で記載され、すべての部およびパーセントは重量による。別途指示がない限り、試薬はSigma-Aldrich Chemical Companyなどの商業的供給業者から購入可能であり、さらに精製せずに使用可能である。試薬は、当業者に公知である標準的文献手順に従って調製してもよい。溶媒は、Sigma-AldrichからSure-Sealボトルの形で購入可能であり、受け取ったまま使用可能である。別途指示がない限り、すべての溶媒は、当業者に公知の標準的方法を使用して精製可能である。別途指示がない限り、以下に記載の反応を一般に周囲温度で実行した。シリンジによる基質および試薬の導入のために、反応容器にラバーセプタムを取り付けた。分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)をガラス裏打ちシリカゲルプレコーティングプレート(Analtech TLC Uniplates(商標)、蛍光指示薬付き)を使用して行い、適切な溶媒比(v/v)で溶離した。反応をTLCまたはLC/MSでアッセイし、出発原料の消費による判断に従って終了させた。TLCプレートの可視化を、紫外光(波長254nm)により、または熱で活性化された塩基性KMnO₄水溶液、ニンヒドリン、モリブデン酸セリウム、もしくはリンモリブデン酸などの適切なTLC可視化溶媒により行った。フラッシュカラムクロマトグラフィー(W. C. Still et al., J. Org. Chem., 43, 1978, 2923-2925)を、ZIP Sphere球状シリカもしくはKPシリカカートリッジ付きのBiotage Isolera Prime自動フラッシュ精製システム(波長220nmおよび254nm)、または様々な分取HPLCシステムを使用して行った。以下の実施例における化合物構造を以下の1つまたは複数の方法により確認した: プロトン磁気共鳴分光法、質量分析、および融点。プロトン磁気共鳴(¹H NMR)スペクトルを、磁場強度330、400、または500 MHzで動作するNMR分光計を使用して記録した。化学シフトを、テトラメチルシラン(TMS)などの内部標準に対する百万分率(ppm)として示されるデルタ(δ)値の形態で報告する。あるいは、¹H NMRスペクトルは、以下のように重水素化溶媒中の残留プロトンからのシグナルを基準として得られた: CDCl₃ = 7.25 ppm; DMSO-d₆ = 2.49 ppm; CD₃OD = 3.30 ppm。ピーク多重度を以下のように呼ぶ: s、一重項; d、二重項; dd、二重項の二重項; t、三重項; dt、三重項の二重項; q、四重項; br、ブロード; m、多重項。カップリング定数をヘルツ(Hz)で示す。質量分析(MS)データを、APCIまたはESIイオン化源付きの質量分析計を使用して得た。

【実施例】

【0243】

実施例A

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(704)を以下のように調製した。

【0244】

工程1

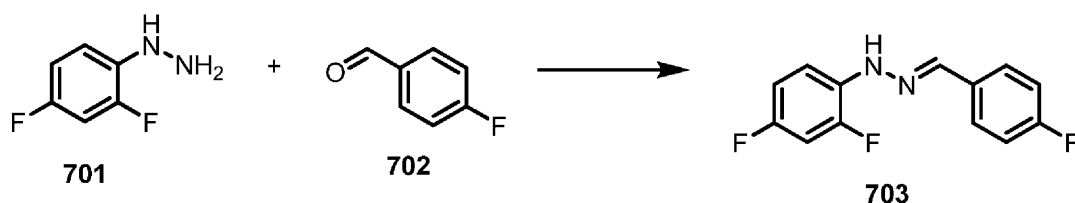
10

20

30

40

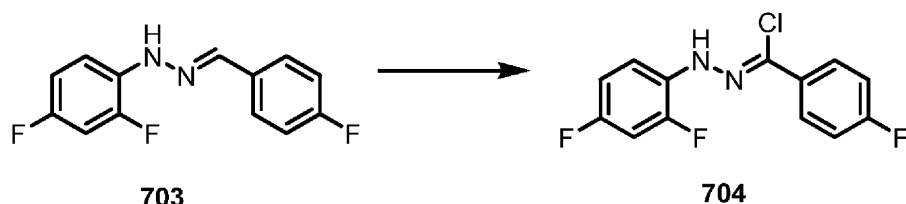
50



2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン(701)(7.46g、51.76mmol)のエタノール(100mL)溶液に4-フルオロベンズアルデヒド(702)(5.55mL、51.76mmol)を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を濃縮し、析出物を濾去し、冷エタノールおよびヘキサンで洗浄し、減圧乾燥させて1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジリデン)ヒドラジン(703)(9.47g、73%)を得た。 $C_{13}H_9F_3N_2$ のMS (EI): 251 [MH⁺].

【0245】

工程2



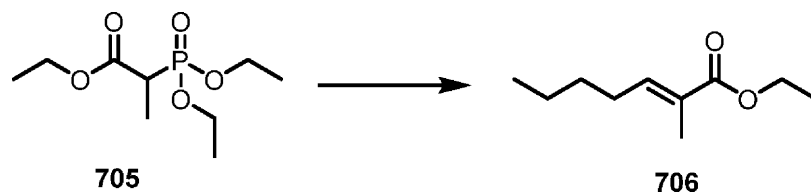
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジリデン)ヒドラジン(703)(3.45g、13.80mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20.0mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(1.88g、14.00mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(150ml)およびブライン(50mL)で分配した。有機層をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→10%酢酸エチル)で精製してN-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾニルクロリド(704)を白色固体(3.12g、79%)として得た。 $C_{13}H_8ClF_3N_2$ のMS (EI): 285 [MH⁺].

【0246】

メチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(708)を以下のように調製した。

【0247】

工程1



塩化リチウム(4.30g、100.8mmol)の乾燥アセトニトリル(75.0ml)中懸濁液にトリエチル-2-ホスホプロピオネート(705)(18.01mL、84.0mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(12.40mL、84.0mmol)を加え、得られた溶液を0℃に冷却した後、ペンタナール(8.40mL、80.0mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル(300mL)および2M塩酸水溶液(100ml)で分配した。有機層を分離し、2M塩酸水溶液(2×50ml)およびブライン(2×150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物エチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(706)をさらに精製せずに使用した(14g、定量)。 $C_{10}H_{18}O_2$ のMS (EI): 171 [MH⁺].

【0248】

工程2

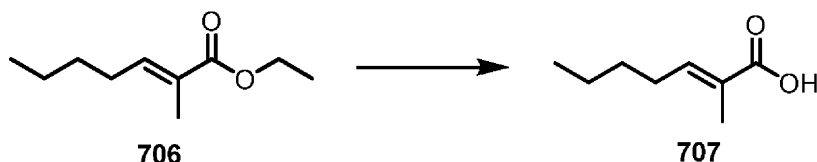
10

20

30

40

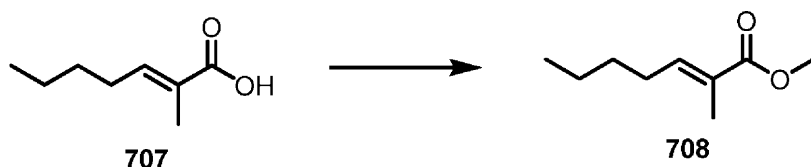
50



エチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(706)(14g、80.0mmol)のテトラヒドロフラン(80.0mL)およびメタノール(20.0mL)の混合物中溶液に0℃で水酸化カリウム(27.0mL、240.0mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を濃縮し、pHを濃塩酸の添加により2に調整した。混合物を酢酸エチル(300mL)で分配し、有機層を分離し、ブライン(2×250mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物(E)-2-メチルヘプタ-2-エン酸(707)を白色固体(定量)として得た。粗生成物をさらに精製せずに使用した。C₈H₁₄O₂のMS (EI): 141 [MH⁻].

【0249】

工程3



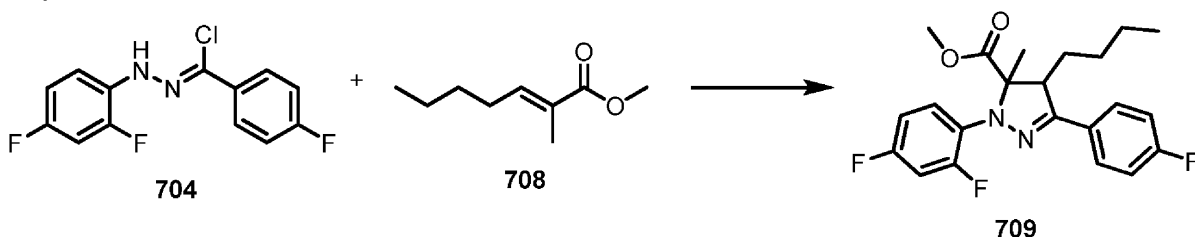
(E)-2-メチルヘプタ-2-エン酸(707)のN,N-ジメチルホルムアミド(75.0mL)および炭酸カリウム(33.2g、240.0mmol)懸濁液に0℃でヨードメタン(6.0mL、96.0mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL)で分配した。有機層を2M塩酸水溶液(2×150mL)およびブライン(2×150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→10%酢酸エチル)で精製してメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(708)(11.9g、95%)を得た。C₉H₁₆O₂のMS (EI): 157 [MH⁺].

【0250】

4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物6)を以下のように合成した。

【0251】

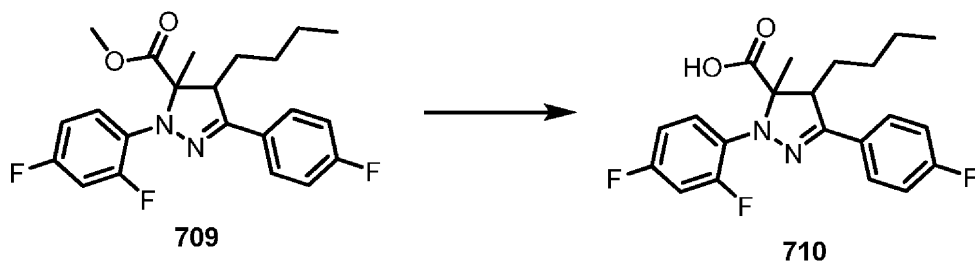
工程1



N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(704)(1.40g、5.0mmol)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(708)(1.60g、10.0mmol)のテトラヒドロフラン(10.0mL)溶液にトリメチルアミン(2.10mL、15.0mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、1M塩酸水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(2×50mL)、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→25%酢酸エチル)で精製してメチル 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(709)(0.80g、40%)を得た。C₂₂H₂₃F₃N₂O₂のMS (EI): 405 [MH⁺].

【0252】

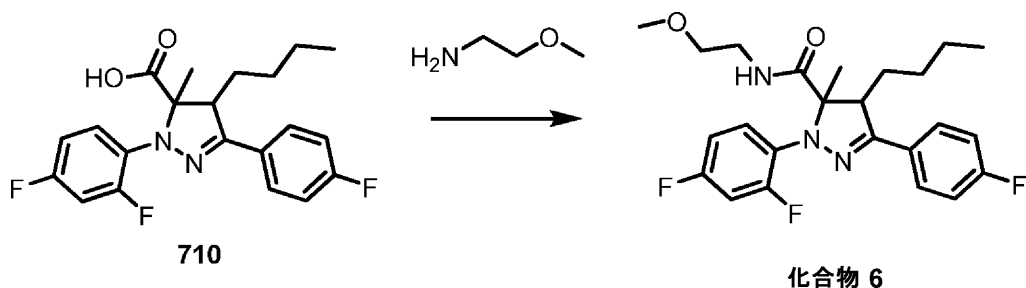
工程2



メチル 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(709)(0.80g、1.98mmol)のテトラヒドロフラン(10.0mL)、メタノール(4.0mL)、および水(1.0mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.70mL、5.94mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。pHを2M塩酸水溶液の添加により2に調整した。混合物を酢酸エチル(150mL)で分配し、有機層を分離し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(710)(定量)を得た。生成物をさらに精製せずに使用した。C₂₁H₂₁F₃N₂O₂のMS (EI): 389 [MH⁺]

【0253】

工程3



4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(710)(0.77g、1.98mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)溶液にO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(0.80g、2.08mmol)および4-メチルモルホリン(0.65mL、5.94mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した後、2-メトキシエチルアミン(0.17mL、1.98mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。混合物を酢酸エチル(150mL)および1M塩酸水溶液(75ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(化合物6)(0.81g、93%)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.21 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.30 (m, 2H),

7.16 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.42 (s,

3H), 1.22 (m, 4H), 0.84 (m, 3H)

C₂₄H₂₈F₃N₃O₂のMS (EI): 448 [MH⁺]

【0254】

本開示の化合物を、化合物6について先に記載のものと同様の手順を使用して調製した。

【0255】

さらなる実施例を以下に示す。

【0256】

実施例1

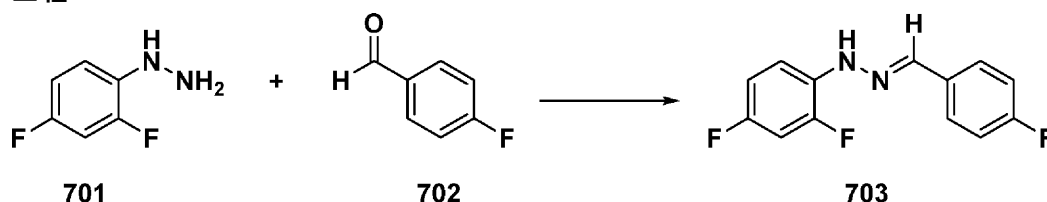
試薬(R.1.x) 以下に記載の実施例において、以下の試薬を調製および使用した。

【0257】

試薬1.2.(R.1.2.) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを以下のスキームに従って調製した。

【0258】

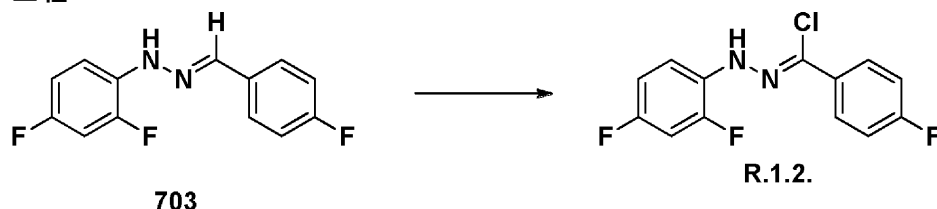
工程1



2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン(701)(7.46g、51.76mmol)のエタノール(100mL)溶液に4-フルオロベンズアルデヒド(702)(5.55mL、51.76mmol)を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を濃縮し、析出物を濾去し、冷エタノールおよびヘキサンで洗浄し、減圧乾燥させて1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジリデン)ヒドラジン(703)(9.47g、73%)を得た。C₁₃H₉F₃N₂のMS (EI): 251 [M+H]。

【0259】

工程2



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロベンジリデン)ヒドラジン(703)(3.45g、13.80mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20.0mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(1.88g、14.00mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。それを酢酸エチル(150ml)およびブライン(50mL)で分配した。有機層をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→10%酢酸エチル)で精製してN-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを白色固体(R.1.2.)(3.12g、79%)として得た。C₁₃H₈ClF₃N₂のMS (EI): 285 [M+H]。

【0260】

試薬1.1.(R.1.1.) 工程1においてフェニルヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。C₁₃H₁₀ClFN₂のMS (EI): 249 [M+H]。

【0261】

試薬1.3.(R.1.3.) 工程1において(3-フルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-(3-フルオロフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。C₁₃H₉ClF₂N₂のMS (EI): 267 [M+H]。

【0262】

試薬1.4.(R.1.4.) 工程1において(4-フルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。C₁₃H₉ClFN₂のMS (EI): 267 [M+H]。

【0263】

試薬1.5.(R.1.5.) 工程1において(4-クロロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(4-クロロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_9ClFN_2$ のMS (EI): 284 [M+H]。

【0264】

試薬1.6.(R.1.6.) 工程1において(3-クロロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(3-クロロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_9ClFN_2$ のMS (EI): 284 [M+H]。

【0265】

試薬1.7.(R.1.7.) 工程1においてp-トリルヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-(p-トリル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{14}H_{12}ClFN_2$ のMS (EI): 263 [M+H]。

【0266】

試薬1.8.(R.1.8.) 工程1においてm-トリルヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-(m-トリル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{14}H_{12}ClFN_2$ のMS (EI): 263 [M+H]。

【0267】

試薬1.9.(R.1.9.) 工程1において(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{14}H_9ClF_4N_2$ のMS (EI): 317 [M+H]。

【0268】

試薬1.10.(R.1.10.) 工程1において(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_8ClF_3N_2$ のMS (EI): 285 [M+H]。

【0269】

試薬1.11.(R.1.11.) 工程1において(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{14}H_{11}ClF_2N_2O$ のMS (EI): 297 [M+H]。

【0270】

試薬1.12.(R.1.12.) 工程1において(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_8Cl_2F_2N_2$ のMS (EI): 302 [M+H]。

【0271】

試薬1.13.(R.1.13.) 工程1において(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_8Cl_2F_2N_2$ のMS (EI): 302 [M+H]。

【0272】

試薬1.14.(R.1.14.) 工程1において(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_8Cl_2F_2N_2$ のMS (EI): 302 [M+H]。

【0273】

試薬1.15.(R.1.15.) 工程1において(4-クロロ-2-メチルフェニル)ヒドラジンおよび4-フルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{14}H_{11}Cl_2FN_2$ のMS (EI): 298 [M+H]。

【0274】

試薬1.16.(R.1.16.) 工程1においてフェニルヒドラジンおよび4-クロロベンズアルデヒドを使用して、4-クロロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_{10}Cl_2N_2$ のMS (EI): 266 [M+H]。

【0275】

10

20

30

40

50

試薬1.17.(R.1.17.) 工程1においてフェニルヒドラジンおよび3,4-ジフルオロベンズアルデヒドを使用して、3,4-ジフルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_9ClF_2N_2$ のMS (EI): 267 [M+H]。

【0276】

試薬1.18.(R.1.18.) 工程1においてフェニルヒドラジンおよび2,4-ジフルオロベンズアルデヒドを使用して、2,4-ジフルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_9ClF_2N_2$ のMS (EI): 267 [M+H]。

【0277】

試薬1.19.(R.1.19.) 工程1においてフェニルヒドラジンおよび4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドを使用して、4-クロロ-2-フルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_9Cl_2FN_2$ のMS (EI): 284 [M+H]。

【0278】

試薬1.20.(R.1.20.) 工程1において(2,4-ジフルオロフェニル)ヒドラジンおよび2,4-ジフルオロベンズアルデヒドを使用して、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_7ClF_4N_2$ のMS (EI): 303 [M+H]。

【0279】

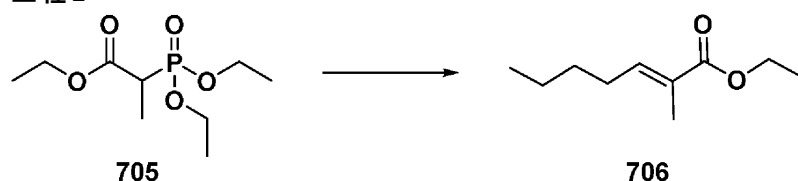
試薬1.21.(R.1.21.) 工程1において(2,4-ジフルオロフェニル)ヒドラジンおよび4-クロロベンズアルデヒドを使用して、4-クロロ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリドを調製した。 $C_{13}H_8Cl_2F_2N_2$ のMS (EI): 301 [M+H]。

【0280】

試薬2.1. メチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエートを以下のスキームに示すように調製した。

【0281】

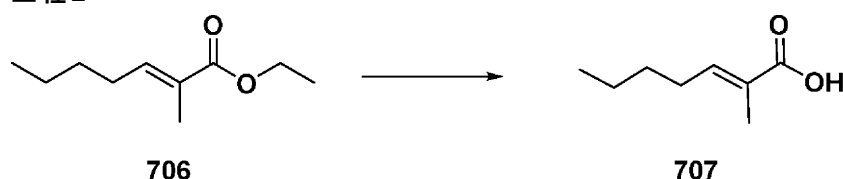
工程1



塩化リチウム(4.30g、100.8mmol)の乾燥アセトニトリル(75.0ml)中懸濁液にトリエチル-2-ホスホノプロピオネート(705)(18.01mL、84.0mmol)および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(12.40mL、84.0mmol)を加え、得られた溶液を0℃に冷却した後、ペンタナール(8.40mL、80.0mmol)を加えた。それを室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチル(300mL)および2M塩酸水溶液(100ml)で分配した。有機層を分離し、2M塩酸水溶液(2×50ml)およびブライン(2×150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物エチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(706)をさらに精製せずに使用した(14g、定量)。 $C_{10}H_{18}O_2$ のMS (EI): 171 [M+H]。

【0282】

工程2

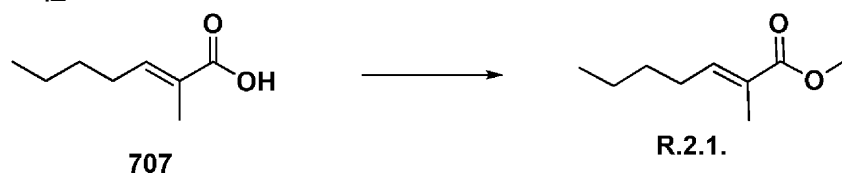


エチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(706)(14g、80.0mmol)のテトラヒドロフラン(80.0mL)およびメタノール(20.0mL)の混合物中溶液に0℃で水酸化カリウム(27.0mL、240.0mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を濃縮し、

pHを濃塩酸の添加により2に調整した。混合物を酢酸エチル(300mL)で分配し、有機層を分離し、ブライン(2×250mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物(E)-2-メチルヘプタ-2-エン酸(707)を白色固体(定量)として得た。 $C_8H_{14}O_2$ のMS (EI): 141 [M+H]。粗生成物をさらに精製せずに使用した。

【0283】

工程3



10

(E)-2-メチルヘプタ-2-エン酸(707)のN,N-ジメチルホルムアミド(75.0mL)および炭酸カリウム(33.2g、240.0mmol)懸濁液に0℃でヨードメタン(6.0mL、96.0mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。それを水(150mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL)で分配した。有機層を2M塩酸水溶液(2×150ml)およびブライン(2×150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→10%酢酸エチル)で精製してメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)(11.9g、95%)を得た。 $C_9H_{16}O_2$ のMS (EI): 157 [M+H]。

【0284】

20

試薬2.2. 工程1において(チオフエン-3-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(チオフエン-3-イル)アクリレートを調製した。 $C_9H_{10}O_2S$ のMS (EI): 183 [M+H]。

【0285】

試薬2.3. 工程1においてイソニコチンアルデヒドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(ピリジン-4-イル)アクリレートを調製した。 $C_{10}H_{11}NO_2$ のMS (EI): 178 [M+H]。

【0286】

試薬2.4. 工程1においてチオフエン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(チオフエン-2-イル)アクリレートを調製した。 $C_9H_{10}O_2S$ のMS (EI): 183 [M+H]。

【0287】

30

試薬2.5. 工程1においてフラン-3-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-3-(フラン-3-イル)-2-メチルアクリレートを調製した。 $C_9H_{10}O_3$ のMS (EI): 167 [M+H]。

【0288】

試薬2.6. 工程1において5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)アクリレートを調製した。 $C_{10}H_{12}O_2S$ のMS (EI): 197 [M+H]。

【0289】

試薬2.7. 工程1において5-クロロチオフエン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-3-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-メチルアクリレートを調製した。 $C_9H_9ClO_2S$ のMS (EI): 217 [M+H]。

40

【0290】

試薬2.8. 工程1においてフラン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-3-(フラン-2-イル)-2-メチルアクリレートを調製した。 $C_9H_{10}O_3$ のMS (EI): 167 [M+H]。

【0291】

試薬2.9. 工程1において5-クロロ-フラン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-3-(5-クロロフラン-2-イル)-2-メチルアクリレートを調製した。 $C_9H_9ClO_3$ のMS (EI): 201 [M+H]。

【0292】

試薬2.10. 工程1において5-メチル-フラン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(5-メチルフラン-2-イル)アクリレートを調製した。 $C_{10}H_{12}O_3$ のMS (EI):

50

181 [M+H]。

【0293】

試薬2.11. 工程1において5-(トリフルオロメチル)フラン-2-カルボアルデヒドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)アクリレートを調製した。 $C_{10}H_9F_3O_3$ のMS (EI): 235 [M+H]。

【0294】

試薬2.12. 工程1において5-ホルミル-N-メチルフラン-2-カルボキサミドを使用して、メチル (E)-2-メチル-3-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)アクリレートを調製した。 $C_{11}H_{13}NO_4$ のMS (EI): 224 [M+H]。

【0295】

以下に記載の実施例において以下の試薬も使用した。

【0296】

試薬3.1. tert-ブチル 4-(アミノメチル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート。 $C_{12}H_{24}N_2O_3$ のMS (EI): 245 [M+H]。

【0297】

試薬3.2. tert-ブチル 4-アミノ-4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート。 $C_{12}H_{24}N_2O_3$ のMS (EI): 245 [M+H]。

【0298】

試薬3.3. tert-ブチル 3-(アミノメチル)-3-メトキシアゼチジン-1-カルボキシレート。 $C_{10}H_{20}N_2O_3$ のMS (EI): 217 [M+H]。

【0299】

試薬3.4. tert-ブチル 3-アミノ-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート。 $C_{10}H_{20}N_2O_3$ のMS (EI): 217 [M+H]。

【0300】

試薬3.5. (3-メトキシオキセタン-3-イル)メタンアミン。 $C_5H_{11}NO_2$ のMS (EI): 118 [M+H]。

【0301】

試薬3.6. 3-(メトキシメチル)オキセタン-3-アミン。 $C_5H_{11}NO_2$ のMS (EI): 118 [M+H]。

【0302】

試薬3.7. 3-(アミノメチル)-N,N-ジメチルオキセタン-3-アミン。 $C_6H_{14}N_2O$ のMS (EI): 131 [M+H]。

【0303】

試薬3.8. 3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-アミン。 $C_6H_{14}N_2O$ のMS (EI): 131 [M+H]。

【0304】

試薬3.9. (4,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン。 $C_7H_{16}N_2O$ のMS (EI): 145 [M+H]。

【0305】

試薬3.10. (4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン。 $C_8H_{18}N_2O$ のMS (EI): 159 [M+H]。

【0306】

試薬3.11. (7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メタンアミン。 $C_8H_{16}N_2O$ のMS (EI): 157 [M+H]。

【0307】

試薬3.12. (8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メタンアミン。 $C_6H_{16}N_2O_2$ のMS (EI): 173 [M+H]。

【0308】

試薬3.13. tert-ブチル 6-(アミノメチル)-2-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート。 $C_{13}H_{25}N_3O_3$ のMS (EI): 272 [M+H]。

【0309】

10

20

30

40

50

試薬3.14. (4,5-ジメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン。C₇H₁₆N₂OのMS (EI): 145 [M+H]。

【0310】

試薬3.15. (4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン。C₈H₁₈N₂OのMS (EI): 159 [M+H]。

【0311】

試薬3.16. (4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタンアミン。C₈H₁₆N₂OのMS (EI): 157 [M+H]。

【0312】

試薬3.17. (5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メタンアミン。C₈H₁₆N₂O₂のMS (EI): 173 [M+H]。

【0313】

試薬3.18. tert-ブチル 7-(アミノメチル)-2-メチル-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート。C₁₃H₂₅N₃O₃のMS (EI): 272 [M+H]。

【0314】

試薬3.19. (4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン。C₈H₁₈N₂OのMS (EI): 159 [M+H]。

【0315】

試薬3.20. (3-アミノ-2-メトキシプロピル)ジメチルアミン。C₆H₁₆N₂OのMS (EI): 133 [M+H]。

【0316】

試薬3.21. tert-ブチル 3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート。C₁₀H₂₀N₂O₃のMS (EI): 217 [M+H]。

【0317】

試薬3.22. (3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-アミン。C₇H₁₃N₃O₃のMS (EI): 131 [M+H]。

【0318】

試薬3.23. (3S,6S)-N3,N3-ジメチルヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3,6-ジアミン。C₈H₁₆N₂O₂のMS (EI): 173 [M+H]。

【0319】

試薬3.24.

R.3.24.1.((8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン。C₈H₁₆N₂OのMS (EI): 157 [M+H]。

R.3.24.2.((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン。C₈H₁₆N₂OのMS (EI): 157 [M+H]。

【0320】

試薬3.25.

R.3.25.1.((9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン。C₈H₁₆N₂O₂のMS (EI): 172 [M+H]。

R.3.25.2.((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン。C₈H₁₆N₂O₂のMS (EI): 172 [M+H]。

【0321】

試薬3.26. (3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メタンアミン。C₆H₁₄N₂OのMS (EI): 131 [M+H]。

【0322】

中間体1(I.1.x)化合物

中間体1.2.(I.1.2) 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを以下のスキームに従って合成した。

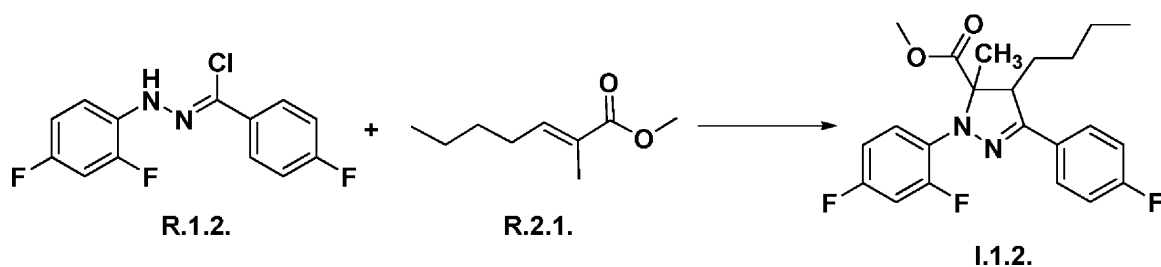
10

20

30

40

50



【0323】

N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)(1.40g、5.0mmol)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(1.60g、10.0mmol)(R.2.1.)の無水テトラヒドロフラン(10.0mL)溶液にトリメチルアミン(2.10mL、15.0mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。それを酢酸エチル(200mL)で希釈し、1M塩酸水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(2×50ml)、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→25%酢酸エチル)で精製してメチル 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.2.)(0.80g、40%)を得た。C₂₂H₂₃F₃N₂O₂のMS (EI): 405 [MH⁺]

10

【0324】

中間体1.1. 4-フルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.1.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

20

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (dd, 2H), 7.30 (2t, 2H), 7.16-7.07 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 0.83 (t, 3H).

C₂₂H₂₅FN₂O₂のMS (EI): 369 [M+H]

【0325】

中間体1.3. 4-フルオロ-N-(3-フルオロフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.3.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₂₄F₂N₂O₂のMS (EI): 387 [M+H]。

30

【0326】

中間体1.4. 4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.4.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₂₄F₂N₂O₂のMS (EI): 387 [M+H]。

40

【0327】

中間体1.5. N-(4-クロロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.5.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₂₄ClFN₂O₂のMS (EI): 404 [M+H]。

【0328】

中間体1.6. N-(3-クロロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.6.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用し

50

た手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₂₄ClFN₂O₂ の MS (EI): 404 [M+H]。

【0329】

中間体1.7. 4-フルオロ-N-(p-トリル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.7.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.64 (q, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.08-6.94 (m, 4H), 3.80

(q, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.22 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.81

(s, 3H). C₂₃H₂₇FN₂O₂ の MS (EI): 383 [M+H]

10

【0330】

中間体1.8. 4-フルオロ-N-(m-トリル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.8.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(m-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.65 (dd, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.14 (t, 1H), 6.96 (s, 1H),

6.82 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.54 (m, 1H),

1.22 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). C₂₃H₂₇FN₂O₂ の MS (EI): 383 [M+H]

20

【0331】

中間体1.9. 4-フルオロ-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.9.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₂₄F₄N₂O₂ の MS (EI): 437 [M+H]。

【0332】

中間体1.10. N-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾ-ヒドラゾノイルクロリド(R.1.10.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₂₃F₃N₂O₂ の MS (EI): 405 [M+H]。

【0333】

中間体1.11. 4-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.11.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₂₆F₂N₂O₂ の MS (EI): 417 [M+H]。

【0334】

中間体1.12. N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.12.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₂₃ClFN₂O₂ の MS (EI): 421 [M+H]。

【0335】

中間体1.13. N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-フルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.13.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2

50

.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_2$ のMS (EI): 421 [M+H]。

【0336】

中間体1.14. N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.14.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 7.74 (m, 2H), 7.41

(dd, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.28 (2t, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.20

(s, 3H), 1.18 (m, 4H), 0.78 (s, 3H). $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_2$ のMS (EI): 421 [M+H]

10

【0337】

中間体1.15. N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.15.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_2$ のMS (EI): 417 [M+H]。

【0338】

中間体1.16. 4-クロロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.16.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。 $C_{22}H_{25}ClN_2O_2$ のMS (EI): 385 [M+H]。

【0339】

中間体1.17. 3,4-ジフルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.17.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。 $C_{22}H_{24}F_2N_2O_2$ のMS (EI): 387 [M+H]。

【0340】

中間体1.18. 2,4-ジフルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.18.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 7.40 (q, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 4H),

7.06 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.14 (s, 3H),

0.78 (t, 3H). $C_{22}H_{24}F_2N_2O_2$ のMS (EI): 387 [M+H]

30

40

【0341】

中間体1.19. 4-クロロ-2-フルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.19.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。 $C_{22}H_{23}ClFN_2O_2$ のMS (EI): 403 [M+H]。

【0342】

中間体1.20. 4-フルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.1.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(チオフェン-2-イル)アクリレート(R.2.2.)を使用して、I.1.2.につい

50

て使用した手順に従って、メチル 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.64 (dd, 2H), 7.44 (m, 1H),

7.26 (t, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.20 (s, 1H),

3.68 (s, 3H), 0.84 (m, 3H). C₂₂H₁₉FN₂O₂S の MS (EI): 395 [M+H]

【0343】

中間体1.21. 4-フルオロ-N-(p-トリル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.7.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(チオフェン-2-イル)アクリレート(R.2.2.)を使用して、1.1.2.につ

10

いて使用した手順に従って、メチル 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.64 (dd, 2H), 7.42 (m, 1H),

7.28 (t, 2H), 7.07-7.01 (q, 4H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.24 (s,

3H), 0.88 (s, 3H). C₂₃H₂₁FN₂O₂S の MS (EI): 409 [M+H]

【0344】

中間体1.22. 4-フルオロ-N-フェニルベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.1.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(ピリジン-4-イル)アクリレート(R.2.3.)を使用して、1.1.2.につ

20

いて使用した手順に従って、メチル 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₂₀FN₃O₂の MS (EI): 390 [M+H]。

【0345】

1.1.2.について使用した手順に従った中間体1.23. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(チオフェン-3-イル)アクリレート(R.2.2.)を使用して、1.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.62 (dd, 2H), 7.54 (m, 1H),

30

7.48 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.08 (s, 1H),

3.64 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). C₂₂H₁₇F₃N₂O₂S の MS (EI): 431 [M+H]

【0346】

中間体1.24. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-2-メチルヘプタ-2-エノエート(R.2.1.)を使用して、1.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.76 (q, 1H), 7.42 (q, 1H), 7.38 (m, 1H),

40

7.22 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.18 (m, 4H),

1.09 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). C₂₂H₂₂F₄N₂O₂ の MS (EI): 423 [M+H]

【0347】

中間体1.25. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(チオフェン-2-イル)アクリレート(R.2.4.)を使用して、1.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

50

¹H-NMR (300 MHz, d₆-

DMSO): 7.64 (dd, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). C₂₂H₁₇F₃N₂O₂S の MS (EI): 431 [M+H]

【0348】

中間体1.26. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(チオフエン-3-イル)アクリレート(R.2.2.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

10

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.82 (q, 1H),

7.56 (q, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.78 (d, 1H),

5.08 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). C₂₂H₁₆F₄N₂O₂S の MS (EI): 449 [M+H]

【0349】

中間体1.27. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-3-(フラン-3-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.5.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

20

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.84 (q, 1H), 7.56 (s,

1H), 7.50 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.65 (s,

3H), 0.86 (s, 3H). C₂₂H₁₆F₄N₂O₃ の MS (EI): 433 [M+H]

【0350】

中間体1.28. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)アクリレート(R.2.6.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₁₉F₃N₂O₂S の MS (EI): 445 [M+H]。

30

【0351】

中間体1.29. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)およびメチル (E)-3-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.7.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-(5-クロロチオフエン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₁₆ClF₃N₂O₂S の MS (EI): 465 [M+H]。

【0352】

40

中間体1.30. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)およびメチル (E)-3-(フラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.8.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₁₇F₃N₂O₃ の MS (EI): 415 [M+H]。

【0353】

中間体1.31. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-3-(フラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.8.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

50

。C₂₂H₁₆F₄N₂O₃のMS (EI): 433 [M+H]。

【0354】

中間体1.32. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-3-(5-クロロフラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.9.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.91 (q,

1H), 7.54 (q, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). C₂₂H₁₅F₄N₂O₃ の MS (EI): 467 [M+H]

10

【0355】

中間体1.33. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロ-ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(5-メチルフラン-2-イル)アクリレート(R.2.10.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₁₈F₄N₂O₃のMS (EI): 447 [M+H]。

【0356】

中間体1.34. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)アクリレート(R.2.11.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₁₅F₇N₂O₃のMS (EI): 501 [M+H]。

20

【0357】

中間体1.35. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,4-ジフルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.20.)およびメチル (E)-2-メチル-3-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)アクリレート(R.2.13.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₄H₁₉F₄N₃O₄のMS (EI): 490 [M+H]。

30

【0358】

中間体1.36. N-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.2.)およびメチル (E)-3-(5-クロロフラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.9.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₁₆ClF₃N₂O₃のMS (EI): 449 [M+H]。

【0359】

中間体1.37. N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.14.)およびメチル (E)-3-(5-クロロフラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.9.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₂H₁₆Cl₂F₂N₂O₃のMS (EI): 465 [M+H]。

40

【0360】

中間体1.38. 4-クロロ-N-(2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.21.)およびメチル (E)-3-(5-クロロフラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.9.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カ

50

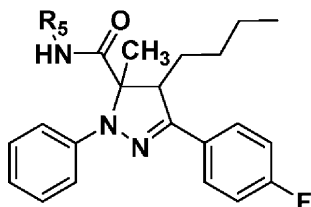
ルボキシレートを調製した。C₂₂H₁₆Cl₂F₂N₂O₃のMS (EI): 465 [M+H]。

【0361】

中間体1.39. 4-フルオロ-N-(p-トリル)ベンゾヒドラゾノイルクロリド(R.1.7.)およびメチル (E)-3-(5-クロロフラン-2-イル)-2-メチルアクリレート(R.2.9.)を使用して、I.1.2.について使用した手順に従って、メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを調製した。C₂₃H₂₀ClFN₂O₃のMS (EI): 428 [M+H]。

【0362】

実施例1の化合物

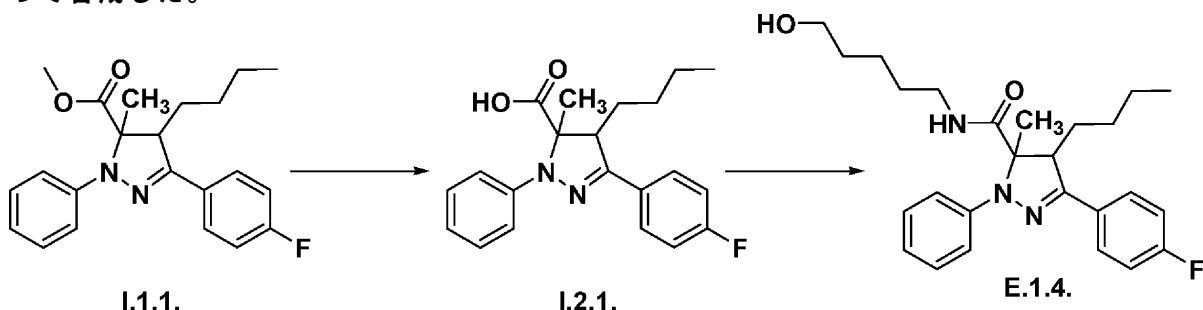


10

【0363】

実施例1.4.(E.1.4.) 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のスキームに従って合成した。

20



【0364】

工程1 メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.1.)(1.11g、3.00mmol)のテトラヒドロフラン(18 mL)および水(2mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(1.0mL、9.00mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応の進行をTLC(ヘキサン中10%酢酸エチル)によりモニタリングした。pHを2M塩酸水溶液の添加により4に調整し、酢酸エチル(250mL)および水(50mL)で分配し、有機層を分離し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。析出した4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.1.)を白色固体(1.01g、95%)として濾取し、さらに精製せずに使用した。C₂₁H₂₃FN₂O₂のMS (EI): 353 [M-H]。

30

【0365】

工程2 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.1.)(0.050g、0.15mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.05mL、0.45mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(0.06g、0.17mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、5-アミノ-1-ペンタノール(0.02mL、0.16mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。混合物を酢酸エチル(100mL)および1M塩酸水溶液(25ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(25ml)およびブライン(2×25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→50%酢酸エチル)で精製して4-ブ

40

50

チル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.1.4.)(0.06g、91%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (dd, 2H), 7.30 (2t, 2H), 7.16-7.07 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (m, 5H), 1.27 (m, 6H), 0.83 (t, 3H). C₂₆H₃₄FN₃O₂ の MS (EI): 440 [M+H]

【0366】

実施例1.1. 工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.19 (t, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.10 (q, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.36 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.80 (m, 4H), 0.68 (s, 6H). ¹³C-NMR (d₆-DMSO): 174.2, 163.8, 161.9, 150.2, 144.1, 129.2, 128.8, 120.2, 116.0, 115.9, 73.8, 70.2, 56.4, 36.6, 35.4, 29.6, 26.2, 24.2, 23.8, 22.6, 13.9, 13.2. C₂₈H₃₈FN₃O₂ の MS (EI): 468 [M+H]

【0367】

実施例1.2. 工程2において6-アミノ-2-メチルヘキサン-2-オールを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₃₈FN₃O₂ の MS (EI): 468 [M+H]。

【0368】

実施例1.3. 工程2において6-アミノヘキサン-1-オールを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(6-ヒドロキシヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 6.54 (t, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.56 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (m, 5H), 1.25 (m, 8H), 0.83 (t, 3H). C₂₇H₃₆FN₃O₂ の MS (EI): 454 [M+H]

【0369】

実施例1.5. 工程2において4-アミノブタン-1-オールを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシブチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.65 (dd, 2H), 7.28 (2t, 2H), 7.18-7.07 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 6.73 (t, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (m, 4H), 1.39 (m, 1H), 1.26 (m, 4H), 0.83 (t, 3H). C₂₅H₃₂FN₃O₂ の MS (EI): 426 [M+H]

【0370】

実施例1.6. 工程2において2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (dd, 2H), 7.31 (2t, 2H), 7.14 (m, 4H), 6.99 (t, 1H), 6.52 (br s, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.61 (dd, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.85 (t, 3H).

C₂₅H₃₂FN₃O₂ の MS (EI): 426 [M+H]

【 0 3 7 1 】

実施例 1.7. 工程 2 において 2-アミノメチル-テトラヒドロ-2H-ピランを使用して 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (dd, 2H), 7.28 (1t, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (m, 4H), 1.24 (m, 4H), 0.83 (t, 3H). C₂₇H₃₄FN₃O₂ の MS (EI): 452 [M+H]

【 0 3 7 2 】

実施例 1.8. 工程 2 において 2-(メチルスルホニル)エタン-1-アミンを使用して 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.63 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.98 (t, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 0.84 (t, 3H). C₂₄H₃₀FN₃O₃S の MS (EI): 460 [M+H]

【 0 3 7 3 】

実施例 1.9. 工程 2 において 3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミンを使用して 4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.92 (t, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.33 (q, 2H), 2.27 (t, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 0.83 (t, 3H). C₂₆H₃₅FN₄O の MS (EI): 439 [M+H]

【 0 3 7 4 】

実施例 1.10. 工程 2 において 3-モルホリノプロパン-1-アミンを使用して 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.62 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.10 (t, 1H), 6.94 (t, 2H), 3.66 (dd, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.37 (m, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 0.84 (t, 3H). C₂₈H₃₇FN₄O₂ の MS (EI): 481 [M+H]

【 0 3 7 5 】

実施例 1.11. 工程 2 において 3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミンを使用して 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₉FN₄O の MS (EI): 479 [M+H]。

【0376】

実施例1.12. 工程2においてN-(3-アミノ-1-メチルプロピル)-N,N-ジメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)ブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₃₇FN₄OのMS (EI): 453 [M+H]。

【0377】

実施例1.13. 工程2において(3-アミノ-2-メチルプロピル)ジメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₃₇FN₄OのMS (EI): 453 [M+H]。

【0378】

実施例1.14. 工程2において(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)ジメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 9.22 (br s, 1H),

7.63 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.20 (q, 2H),

2.03 (s, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.70 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.23 (m, 5H), 0.82 (t, 3H), 0.75 (s, 3H),

0.73 (s, 3H). C₂₈H₃₉FN₄O の MS (EI): 467 [M+H]

【0379】

実施例1.15. 工程2においてN-(2-アミノ-1-メチルエチル)-N,N-ジメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₅FN₄OのMS (EI): 439 [M+H]。

【0380】

実施例1.16. 工程2においてN-(2-アミノ-1,1-ジメチルエチル)-N,N-ジメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(2-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.65 (m,

2H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.15 (d, 2H), 1.97 (s,

6H), 1.72 (m, 4H), 1.24 (m 5H), 0.88 (s, 6H), 0.83 (t, 3H). C₂₇H₃₇FN₄O の MS (EI): 453 [M+H]

【0381】

実施例1.17. 工程2において3-フルオロプロパン-1-アミンを使用して4-ブチル-N-(2-フルオロエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR

(300 MHz, d-クロロホルム): 7.63 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 4H), 6.98 (t, 1H), 6.94 (t,

1H), 4.55 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (m,

1H), 1.26 (m, 3H), 0.84 (t, 3H). C₂₃H₂₇F₂N₃O の MS (EI): 400 [M+H]

【0382】

実施例1.18. 工程2において2,2-ジメチルプロパン-1-アミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-ネオペンチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₄FN₃OのMS (EI): 424 [M+H]。

【0383】

実施例1.19. 工程2においてシクロプロピルメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(シクロ

10

20

30

40

50

プロピルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (t, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.11 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.22 (m, 4H), 0.84 (t, 3H), 0.42 (m, 2H), 0.17 (m, 2H). C₂₅H₃₀FN₃O の MS (EI): 408 [M+H]

【0384】

実施例1.20. 工程2においてシクロヘキシルメチルアミンを使用して4-ブチル-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₃₆FN₃OのMS (EI): 450 [M+H]。 10

【0385】

実施例1.21. 工程2において4-ヒドロキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 9.23 (s, 1H), 8.67 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 6.2 (m, 1H), 6.16 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (m, 4H), 0.76 (t, 3H). C₂₈H₃₀FN₃O₂ の MS (EI): 460 [M+H]

20

【0386】

実施例1.22. 工程2において4-(2-アミノエチル)フェノールを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₂FN₃O₂のMS (EI): 474 [M+H]。

【0387】

実施例1.23. 工程2において3-クロロベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(3-クロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₂₉ClFN₃OのMS (EI): 479 [M+H]。

【0388】

実施例1.24. 工程2において3,4-ジクロロベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 30

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 7.60 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.08 (m, 4H), 6.97 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 0.82 (t, 3H). C₂₈H₂₈ClFN₃O の MS (EI): 513 [M+H]

【0389】

実施例1.25. 工程2において3,5-ジクロロベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(3,5-ジクロロベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₂₈ClFN₃OのMS (EI): 513 [M+H]。 40

【0390】

実施例1.26. 工程2において(S)-フェニルエチルアミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((S)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₂FN₃OのMS (EI): 458 [M+H]。

【0391】

実施例1.27. 工程2において(R)-フェニルエチルアミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-((R)-1-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₂FN₃OのMS (EI): 458 [M+H]。

【0392】

50

実施例1.28. 工程2において4-ヒドロキシ-2-メトキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.64 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 4H), 6.95 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.25 (m, 3H), 0.84 (t, 3H). C₂₉H₃₂FN₃O₃ の MS (EI): 490 [M+H]

【0393】

実施例1.29. 工程2において2-メトキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₂FN₃O₂のMS (EI): 474 [M+H]。

【0394】

実施例1.30. 工程2において2,3-ジメトキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(2,3-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.59 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (m, 4H), 6.91 (m, 3H), 6.78 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.24 (m, 3H), 0.84 (t, 3H). C₃₀H₃₄FN₃O₃ の MS (EI): 504 [M+H]

【0395】

実施例1.31. 工程2において2,4-ジメトキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₃₀H₃₄FN₃O₃のMS (EI): 504 [M+H]。

【0396】

実施例1.32. 工程2において3,4-ジメトキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₃₀H₃₄FN₃O₃のMS (EI): 504 [M+H]。

【0397】

実施例1.33. 工程2において3,5-ジメトキシベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-N,5-ジメチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.61 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 4H), 6.95 (t, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.39 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.63 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 0.84 (t, 3H). C₃₀H₃₄FN₃O₃ の MS (EI): 504 [M+H]

【0398】

実施例1.34. 工程2において4-(メチルスルホニル)ベンジルアミンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)エチル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₂FN₃O₃SのMS (EI): 522 [M+H]。

【0399】

実施例1.35. 工程2において4-ジメチルアミノベンジルアミンを使用して4-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₃₀H₃₅FN₄OのMS (EI): 487 [M+H]。

【0400】

実施例1.36. 工程2において4-(モルホリノメチル)ベンジルアミンを使用して4-ブチル-3-

10

20

30

40

50

(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₃₃H₃₉FN₄O₂のMS (EI): 543 [M+H]。

【0401】

実施例1.37. 工程2において2-(アミノメチル)チオフェンを使用して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-N-(チオフェン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d-クロロホルム): 7.61 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 6.95 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.26 (m, 3H), 0.84 (t, 3H). C₂₆H₂₈FN₃OS のMS (EI): 450 [M+H]

10

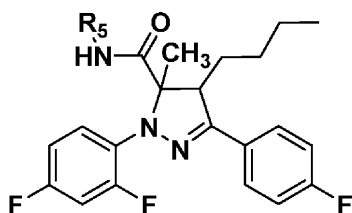
【0402】

実施例1.38. 工程2において2-(ベンジルアミノ)エタン-1-オールを使用してN-ベンジル-4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₃₀H₃₄FN₃O₂のMS (EI): 488 [M+H]。

【0403】

実施例2

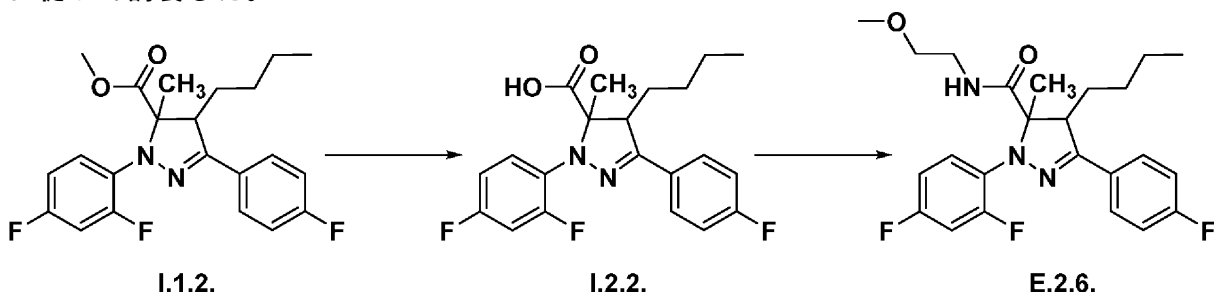
実施例2の化合物



20

【0404】

実施例2.6. 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のスキームに従って調製した。



30

【0405】

工程1 メチル 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.2.)(0.80g、1.98mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)、メタノール(4mL)、および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.70mL、5.94mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。pHを2M塩酸水溶液の添加により4に調整した。それを酢酸エチル(200mL)および水(50mL)で分配し、有機層を分離し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を白色固体(I.2.2.)(定量)として得た。C₂₁H₂₁F₃N₂O₂のMS (EI): 389 [M-H]。それをさらに精製せずに使用した。

40

50

【0406】

工程2 4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.2.)(0.77g、1.98mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.65mL、5.94mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(0.85g、2.18mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、2-メトキシエチルアミン(0.18mL、2.08mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。混合物を酢酸エチル(250mL)および1M塩酸水溶液(50ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.2.6.)(0.81g、93%)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, d-

アセトン): 7.56 (t, 1H), 7.28 (dd, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.59 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.78 (m, 4H), 0.68 (s, 3H), 0.28 (t, 3H).

C₂₄H₂₈F₃N₃O₂ の MS (EI): 448 [MH⁺]

【0407】

実施例2.1. 工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.16 (t, 1H), 7.66 (dd, 2H),

7.49 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.10 (d, 2H), 3.01 (d, 2H), 1.72 (m 1H), 1.48 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.78 (t, 1H), 0.68 (s, 6H). C₂₈H₃₆F₃N₃O₂ の MS (EI): 504 [M+H]

【0408】

実施例2.2. 工程2において6-アミノ-2-メチルヘキサン-2-オールを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₃₆F₃N₃O₂ の MS (EI): 504 [M+H]。

【0409】

実施例2.3. 工程2において4-メトキシブチルアミンを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メトキシブチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₂F₃N₃O₂ の MS (EI): 476 [M+H]。

【0410】

実施例2.4. 工程2において3-メトキシプロピルアミンを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₃₀F₃N₃O₂ の MS (EI): 462 [M+H]。

【0411】

実施例2.5. 工程2において3-アミノプロパン酸メチルを使用してメチル 3-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエートを調製した。C₂₅H₂₈F₃N₃O₃ の MS (EI): 476 [M+H]。

【0412】

実施例2.7. 工程2において2-エトキシエチルアミンを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオ

10

20

30

40

50

ロフェニル)-N-(2-エトキシエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₃₀F₃N₃O₂のMS (EI): 462 [M+H]。

【0413】

実施例2.8. 工程2においてメチルグリシネートを使用してメチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテートを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.16 (t, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.06 (m, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.92 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.78 (t, 3H). C₂₄H₂₆F₃N₃O₃ の MS (EI): 462 [M+H]

10

【0414】

実施例2.9. 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)酢酸を以下のように調製した。

【0415】

メチル 2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(E.2.8.)(0.50g、0.11mmol)のメタノール(4mL)および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化リチウム(0.17mL、0.33mmol、2M水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。pHを2M塩酸水溶液の添加により2に調整した。それを酢酸エチル(100mL)および水(50mL)で分配し、有機層を分離し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して2-(4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)酢酸(0.041g、83%)を得た。C₂₃H₂₄F₃N₃O₃のMS (EI): 446 [M-H]。

20

【0416】

実施例2.10. 工程2において2-アミノエタン-1-オールを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₃H₂₆F₃N₃O₂のMS (EI): 434 [M+H]。

【0417】

実施例2.11. 工程2において3-アミノプロピオニトリルを使用して4-ブチル-N-(2-シアノエチル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₄H₂₅F₃N₄OのMS (EI): 443 [M+H]。

30

【0418】

実施例2.12. 工程2において3-(ジメチルアミノ)-1-プロピルアミンを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₃F₃N₄OのMS (EI): 475 [M+H]。

【0419】

実施例2.13. 工程2において(3-メトキシプロピル)(メチル)アミンを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-N,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₂F₃N₃O₂のMS (EI): 476 [M+H]。

40

【0420】

実施例2.14. 工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

50

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.16 (t, 1H),
7.65 (dd, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.06 (m, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.68 (d, 1H),
3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (m,
1H), 1.43 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.78 (t, 3H). C₂₇H₃₃F₃N₄O₂ の MS (EI): 503 [M+H]
【0421】

実施例2.15. 工程2において(3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メタンアミン(R.3.26.)を使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₃₃F₃N₄O₂のMS (EI): 503 [M+H]。

10

【0422】

実施例2.16. 工程2において(3-メトキシオキセタン-3-イル)メタンアミン(R.3.5.)を使用して4-ブチル-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₆H₃₀F₃N₃O₃のMS (EI): 40 [M+H]。

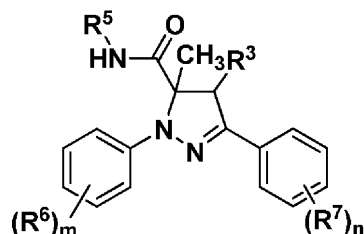
【0423】

実施例3

実施例3の化合物

4-R³-1-(R⁶)_m-フェニル-3-(R⁷)_n-フェニル-N-(R⁵)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

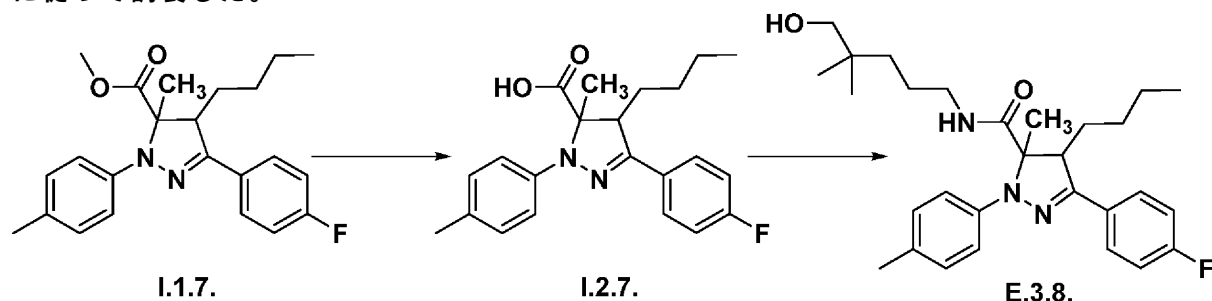
20



【0424】

実施例3.8. 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のスキームに従って調製した。

30



40

【0425】

工程1 メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.7.)(0.16g、0.42mmol)のテトラヒドロフラン(12mL)、メタノール(2mL)、および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.15mL、1.25mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。出発原料の消失をTLC(ヘキサン中10%酢酸エチル)によりモニタリングした。pHを2M塩酸水溶液の添加により4に調整し、混合物を酢酸エチル(150mL)および水(25mL)で分配した。有機層を分離し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボ

50

ン酸(1.2.7.)を得て、さらに精製せずに使用した。 $C_{22}H_{25}FN_2O_2$ のMS (EI): 367 [M-H]。

【0426】

工程2 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.7.)(0.07g, 0.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.07mL, 0.60mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(0.09g, 0.24mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オール(0.03g, 0.21mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(150mL)および1M塩酸水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50mL)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→50%酢酸エチル)で精製して4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.3.8)(0.078g, 81%)を得た。

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO):

8.18 (t, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.00 (q, 4H), 4.41 (t, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.65 (s, 6H). $C_{29}H_{40}FN_3O_2$ の MS (EI): 482 [M+H]

【0427】

実施例3.1. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.3.)を使用し、工程2において6-アミノ-2-メチルヘキサン-2-オールを使用して、4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ のMS (EI): 468 [M+H]。

【0428】

実施例3.2. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.3.)を使用し、工程2において3-メトキシプロピルアミンを使用して、4-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{25}H_{31}F_2N_3O_2$ のMS (EI): 444 [M+H]。

【0429】

実施例3.3. 工程1においてメチル 4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.4.)を使用し、工程2において3-メトキシプロピルアミンを使用して、4-ブチル-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{25}H_{31}F_2N_3O_2$ のMS (EI): 444 [M+H]。

【0430】

実施例3.4. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.5.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ のMS (EI): 503 [M+H]。

【0431】

実施例3.5. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.5.)を使用し、工程2

において3-メトキシプロピルアミンを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₃₁ClFN₃O₂のMS (EI): 460 [M+H]。

【0432】

実施例3.6. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.5.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t,

10

1H), 7.64 (dd, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 6.98 (d, 2H), 3.80 (q, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.22 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

C₂₄H₂₉ClFN₃O₂ の MS (EI): 447 [M+H]

【0433】

実施例3.7. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.6.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₃₇ClFN₃O₂のMS (EI): 503 [M+H]。

20

【0434】

実施例3.9. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.7.)を使用し、工程2において3-メトキシプロピルアミンを使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₄FN₃O₂のMS (EI): 440 [M+H]。

【0435】

30

実施例3.10. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.7.)を使用し、工程2において3-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.19 (t, 1H), 7.65 (dd, 2H),

7.27 (t, 2H), 7.01 (q, 4H), 3.80 (q, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.73 (m, 1H),

1.53 (m, 1H), 1.24 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). C₂₅H₃₂FN₃O₂ の MS (EI): 426 [M+H]

40

【0436】

実施例3.11. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(m-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.8.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

50

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.16 (t, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.26 (t, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.78 (q, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (s, 6H). C₂₉H₄₀FN₃O₂ の MS (EI): 482 [M+H]

【0437】

実施例3.12. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(m-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.8.)を使用し、工程2において3-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-m-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t, 1H), 7.66 (dd, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). C₂₅H₃₂FN₃O₂ の MS (EI): 426 [M+H]

【0438】

実施例3.13. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.9.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₇FN₃O₂のMS (EI): 536 [M+H]。

【0439】

実施例3.14. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.10.)を使用し、工程2において6-アミノ-2-メチルヘキサン-2-オールを使用して、4-ブチル-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₃₆F₃N₃O₂のMS (EI): 504 [M+H]。

【0440】

実施例3.15. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.11.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₉F₂N₃O₃のMS (EI): 516 [M+H]。

【0441】

実施例3.16. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.11.)を使用し、工程2において3-メトキシプロピルアミンを使用して、4-ブチル-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₃₃F₂N₃O₃のMS (EI): 474 [M+H]。

【0442】

実施例3.17. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.12.)を使用し、工程2において6-アミノ-2-メチルヘキサン-2-オールを使用して、4-ブチル-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{36}ClF_2N_3O_2$ のMS (EI): 521 [M+H]。

【0443】

実施例3.18. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.13.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{36}ClF_2N_3O_2$ のMS (EI): 521 [M+H]。

【0444】

実施例3.19. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.14.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。
1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 7.932(t, 1H), 7.76 (m 2H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 4.42 (t, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (m, 4H), 1.10 (m, 2H), 0.78 (t, 3H), 0.66 (s, 6H). $C_{28}H_{36}ClF_2N_3O_2$ の MS (EI): 521 [M+H]

【0445】

実施例3.20. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.14.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。
1H-NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 7.93 (t, 1H), 7.74 (m 2H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.21 (t, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (m, 4H), 0.78 (t, 3H).
 $C_{24}H_{28}ClF_2N_3O_2$ の MS (EI): 464 [M+H]

【0446】

実施例3.21. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.15.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{29}H_{39}ClFN_3O_2$ のMS (EI): 517 [M+H]。

【0447】

実施例3.22. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.15.)を使用し、工程2において3-メトキシプロピルアミンを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{26}H_{33}ClFN_3O_2$ のMS (EI): 475 [M+H]。

【0448】

実施例3.23. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.16.)を使用し、工程2において3-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$ のMS (EI): 429 [M+H]。

【0449】

実施例3.24. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.17.)を使用し、工程2において6-アミノ-2-メチルヘキサン-2-オールを使用して、4-ブチル-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ のMS (EI): 486 [M+H]。

【0450】

実施例3.25. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.18.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{37}F_2N_3O_2$ のMS (EI): 486 [M+H]。

【0451】

実施例3.26. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.18.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 8.14 (t, 1H), 7.40 (q,

1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.82 (t, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.18 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.78 (t, 3H).

$C_{24}H_{29}F_2N_3O_2$ の MS (EI): 430 [M+H]

【0452】

実施例3.27. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.19.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{28}H_{37}ClFN_3O_2$ のMS (EI): 503 [M+H]。

【0453】

実施例3.28. 工程1においてメチル 4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.19.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{24}H_{29}ClFN_3O_2$ のMS (EI): 446 [M+H]。

【0454】

実施例3.29. 工程1においてメチル 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.20.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-

DMSO): 8.14 (t, 1H), 7.63 (dd, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.22 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.10 (q, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.84 (m, 3H), 0.68 (s, 6H). C₂₈H₃₂FN₃O₂S の MS (EI): 494 [M+H]

【 0 4 5 5 】

実施例3.30. 工程1においてメチル 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.21.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.02 (q, 4H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). C₂₅H₂₆FN₃O₂S の MS (EI): 452 [M+H]

【 0 4 5 6 】

実施例3.31. 工程1においてメチル 3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.22.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-1-フェニル-4-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₃FN₄O₂S の MS (EI): 489 [M+H]。

【 0 4 5 7 】

実施例3.32. 工程1においてメチル 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.24.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.11 (t, 1H), 7.78 (q, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.78 (t, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.66 (s, 6H). C₂₈H₃₅F₄N₃O₂ の MS (EI): 522 [M+H]

【 0 4 5 8 】

実施例3.33. 工程1においてメチル 4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.24.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、4-ブチル-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.10 (t, 1H), 7.77 (q, 1H), 7.42 (q, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.18 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

C₂₄H₂₇F₄N₃O₂ の MS (EI): 466 [M+H]

【 0 4 5 9 】

実施例3.34. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.14.)を

使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₃₃ClF₂N₄O₂のMS (EI): 519 [M+H]。

【0460】

実施例3.35. 工程1においてメチル 4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.14.)を使用し、工程2において(3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メタンアミン(R.3.26.)を使用して、4-ブチル-1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₃₃ClF₂N₄O₂のMS (EI): 519 [M+H]。

10

【0461】

実施例3.36. メチル 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.37.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₆ClF₂N₄O₃のMS (EI): 563 [M+H]。

【0462】

実施例3.37. メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.38.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₆ClF₂N₄O₃のMS (EI): 563 [M+H]。

20

【0463】

実施例3.38. メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.39.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₃₀ClFN₄O₃のMS (EI): 525 [M+H]。

30

【0464】

実施例3.39. メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.7.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₃₇FN₄O₂のMS (EI): 481 [M+H]。

【0465】

実施例3.40. メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.7.)を使用し、工程2において(3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メタンアミン(R.3.26.)を使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₃₇FN₄O₂のMS (EI): 481 [M+H]。

40

【0466】

実施例3.41. メチル 4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.7.)を使用し、工程2において(3-メトキシオキセタン-3-イル)メタンアミン(R.3.5.)を使用して、4-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-1-(p-トリル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピ

50

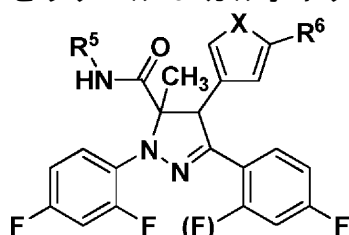
ラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₃₄FN₃O₃のMS (EI): 468 [M+H]。

【0467】

実施例4

実施例4の化合物

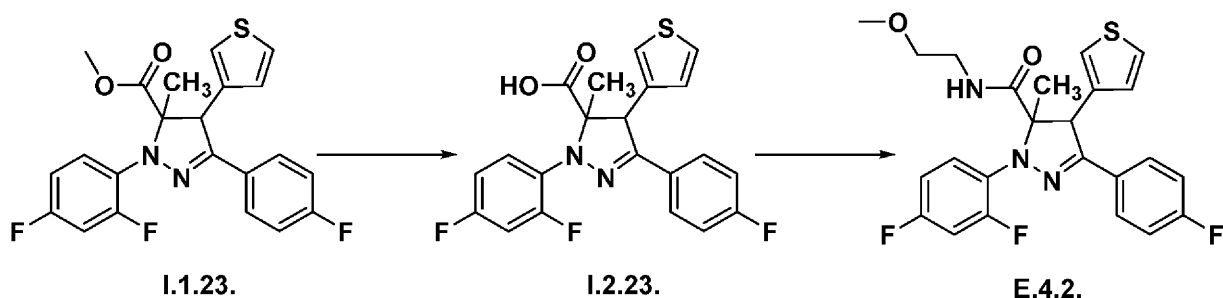
XがOまたはSである、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-((2,4-(ジ)フルオロフェニル)-5-メチル-N-(R⁵)-4-(5-R⁶-チオフェン-3-イルまたは5-R⁶-フラン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド



10

【0468】

実施例4.2. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のスキームに従って調製した。



20

【0469】

工程1 メチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.23.)(0.22g、0.50 mmol)のテトラヒドロフラン(16mL)、メタノール(3mL)、および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.17mL、1.50mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応をTLC(ヘキサン中10%酢酸エチル)によりモニタリングした。pHを2M塩酸水溶液の添加により4に調整し、混合物を酢酸エチル(200mL)および水(50mL)で分配した。有機層を分離し、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.23.)を得て、さらに精製せずに使用した。C₂₁H₁₅F₃N₂O₂SのMS (EI): 415 [M-H]。

30

【0470】

工程2 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.23.)(0.10g、0.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.08mL、0.75 mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(0.10g、0.28mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、2-メトキシエチルアミン(0.02mL、0.26mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(150mL)および1M塩酸水溶液(50ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-

40

50

カルボキサミド(E.4.2.)(0.11g、94%)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.08 (t, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46

(dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.38

(m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). C₂₄H₂₂F₃N₃O₂S の MS (EI): 474 [M-H]

【0471】

実施例4.1. 工程1においてメチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.23.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.08 (t, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (dd,

1H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.0 (t,

1H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.68 (s, 6H).

C₂₈H₃₀F₃N₃O₂S の MS (EI): 530 [M+H]

【0472】

実施例4.3. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.26.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.15 (t,

1H), 7.85 (q, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (m,

2H), 6.78 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.09 (m,

2H), 0.75 (s, 3H), 0.66 (s, 6H). C₂₈H₂₉F₄N₃O₂S の MS (EI): 548 [M+H]

【0473】

実施例4.4. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.26.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.16 (t, 1H), 7.84

(q, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.78

(d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

C₂₄H₂₁F₄N₃O₂S の MS (EI): 492 [M+H]

【0474】

実施例4.5. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.26.)を使用し、工程2においてメチルグリシネートを使用して、メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテートを調製した。

10

20

30

40

50

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.16 (t, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.59 (q, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.88 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). C₂₄H₁₉F₄N₃O₃S の MS (EI): 506 [M+H]

【0475】

実施例4.6. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.27.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

10

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t, 1H), 7.84 (q, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.84 (s, 3H), 0.68 (s, 6H). C₂₈H₂₉F₄N₃O₃ の MS (EI): 532 [M+H]

【0476】

実施例4.7. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.27.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

20

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t, 1H), 7.84 (q, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). C₂₄H₂₁F₄N₃O₃ の MS (EI): 476 [M+H]

【0477】

実施例4.8. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.27.)を使用し、工程2においてメチルグリシネートを使用して、メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテートを調製した。

30

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.94 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). C₂₄H₁₉F₄N₃O₄ の MS (EI): 490 [M+H]

【0478】

40

実施例4.9. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.27.)を使用し、工程2においてL-アラニンメチルエステルを使用して、(2S)-メチル 2-(1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)プロパノエートを調製した。C₂₅H₂₁F₄N₃O₃のMS (EI): 504 [M+H]。

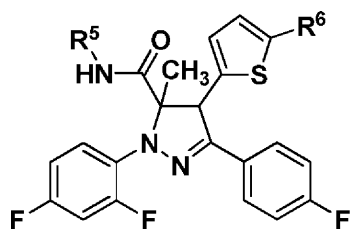
【0479】

実施例5

実施例5の化合物

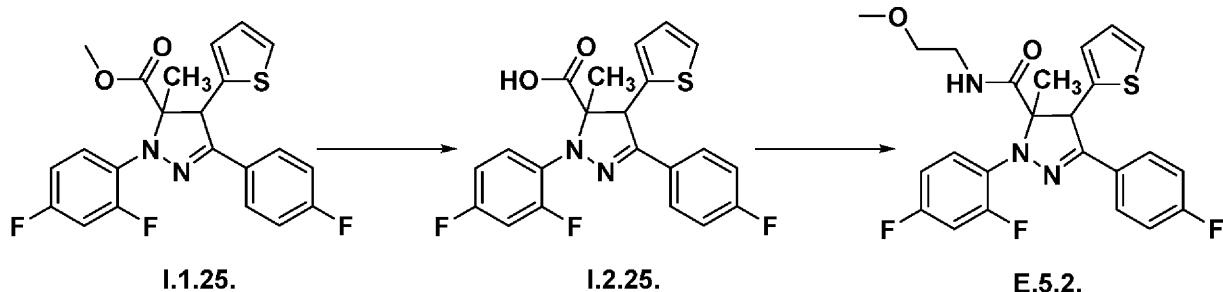
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(R⁵)-4-(5-R⁶-チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

50



【0480】

実施例5.2. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のスキームに従って調製した。



【0481】

工程1 メチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.25.)(I.2.25.)(1.22g、2.83 mmol)のテトラヒドロフラン(48mL)、メタノール(11mL)、および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.95mL、8.50mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をTLC(ヘキサン中10%酢酸エチル)によりモニタリングした。完了時に、pHを2M塩酸水溶液の添加により4に調整し、混合物を酢酸エチル(350mL)および水(100mL)で分配した。有機層を分離し、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.25.)(1.15g、97%)を得て、さらに精製せずに使用した。C₂₁H₁₅F₃N₂O₂SのMS(EI): 415 [M-H]。

【0482】

工程2 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.25.)(0.12g、0.28mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.09mL、0.84mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.12g、0.31mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、2-メトキシエチルアミン(0.025mL、0.29mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(200mL)および1M塩酸水溶液(50ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.5.2.)(0.12g、91%)を得た。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.14 (t, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.32

(m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.22

(m, 1H), 3.20 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). C₂₄H₂₂F₃N₃O₂S の MS (EI): 474 [M-H]

【0483】

実施例5.1. 工程2において4-アミノブタン-1,3-ジオールを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2,4-ジヒドロキシブチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₂₄F₃N₃O₃SのMS (EI): 504 [M+H]。

【0484】

実施例5.3. 工程2において4-(2-アミノエチル)モルホリンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₂₇F₃N₄O₂SのMS (EI): 529 [M+H]。

【0485】

実施例5.4. 工程2において4-(3-アミノプロピル)モルホリンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₂₉F₃N₄O₂SのMS (EI): 543 [M+H]。

【0486】

実施例5.5. 工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-

DMSO): 8.16 (t, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.88 (s, 3H). C₂₇H₂₇F₃N₄O₂SのMS (EI):

529 [M+H]

【0487】

実施例5.6. メチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテートを以下のように調製した。

【0488】

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.25.)(1.02g、2.44mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液に4-メチルモルホリン(1.34mL、12.20mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.97g、2.56mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、メチルグリシネート(0.32g、2.56mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(350mL)および1M塩酸水溶液(100ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(2×100ml)およびブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製してメチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(E.5.6.)(1.08g、92%)を得た。

¹H-NMR (300

MHz, d₆-DMSO): 8.14 (t, 1H), 7.66 (dd, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

C₂₄H₂₀F₃N₃O₃SのMS (EI): 488 [M+H]

10

20

30

40

50

【0489】

実施例5.7. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のように調製した。

【0490】

工程1 メチル 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテート(E.5.6.)(0.94g、1.93mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)、メタノール(5mL)、および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.65mL、5.79mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応完了時に、pHを2M塩酸水溶液の添加により2に調整し、混合物を酢酸エチル(350mL)および水(100mL)で分配した。有機層を分離し、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシン(0.90g、98%)を白色固体として得た。この酸をさらに精製せずに使用した。C₂₃H₁₈F₃N₃O₃SのMS (EI): 472 [M-H]。

【0491】

工程2 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシン(0.10g、0.21mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.07mL、0.63mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.09g、0.23mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、メチルアミン(0.12mL、0.23mmol、2Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(150mL)および1M塩酸水溶液(50ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→35%酢酸エチル)で精製して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.5.7.)(0.09g、92%)を得た。C₂₄H₂₁F₃N₄O₂SのMS (EI): 487 [M+H]。

【0492】

実施例5.8. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよびN,O-ジメチルヒドロキシルアミンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₂₃F₃N₄O₃SのMS (EI): 517 [M+H]。

【0493】

実施例5.9. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよび1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₂₇F₃N₄O₃SのMS (EI): 544 [M+H]。

【0494】

実施例5.10. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよびチオモルホリン1,1-ジオキシドを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₂₅F₃N₄O₄S₂のMS (EI): 517 [M+H]。

【0495】

実施例5.11. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよびモルホリンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₂₅F₃N₄O₃SのMS (EI): 543 [M+H]。

【0496】

実施例5.12. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよび2-ジメチルアミノエチルアミンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₂₈F₃N₅O₂SのMS (EI): 544 [M+H]。

【0497】

実施例5.13. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよびオキセタン-3-アミンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₂₃F₃N₄O₃SのMS (EI): 529 [M+H]。

【0498】

実施例5.14. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよび2-(メチルスルホニル)エタン-1-アミンを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-(2-(2-(メチルスルホニル)エチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₆H₂₅F₃N₄O₄S₂のMS (EI): 579 [M+H]。

【0499】

実施例5.15. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよび3-アミノ-1-メチルシクロブタン-1-オールを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₂₇F₃N₄O₃SのMS (EI): 557 [M+H]。

【0500】

実施例5.16. 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボニル)グリシンおよび2-アミノエタン-1-オールを使用して1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-メチル-4-(チオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₂₃F₃N₄O₃SのMS (EI): 517 [M+H]。

【0501】

実施例5.17. 工程1においてメチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.28.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₉H₃₂F₃N₃O₂SのMS (EI): 544 [M+H]。

【0502】

実施例5.18. 工程1においてメチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフエン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.28.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、1-(2,4-ジ

10

20

30

40

50

フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₅H₂₄F₃N₃O₂SのMS (EI): 488 [M+H]。

【0503】

実施例5.19. 工程1においてメチル 4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.29.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₂₉ClF₃N₃O₂SのMS (EI): 565 [M+H]。

【0504】

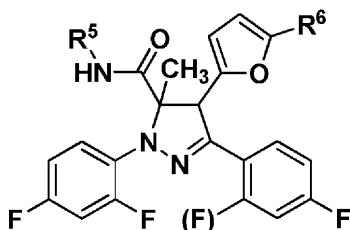
実施例5.20. 工程1においてメチル 4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.29.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₄H₂₁ClF₃N₃O₂SのMS (EI): 508 [M+H]。

【0505】

実施例6

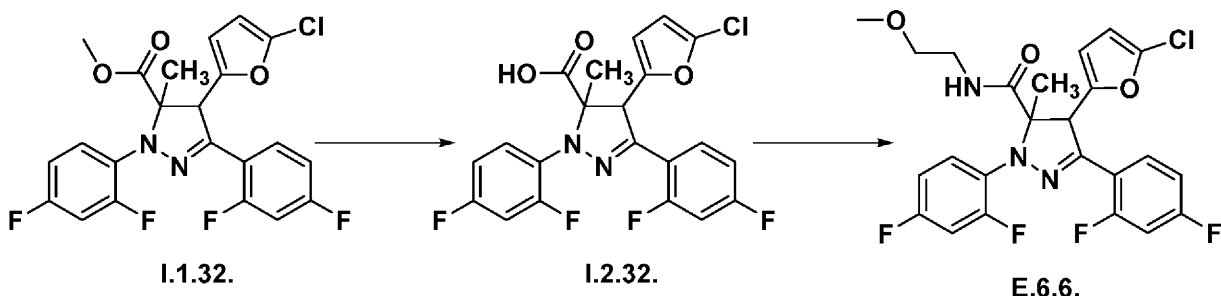
実施例6の化合物

4-(5-R⁶-フラン-2-イル)-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-((2,4-(ジ)フルオロフェニル)-N-(R⁵))-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド



【0506】

実施例6.6. 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを以下のスキームに従って調製した。



【0507】

工程1 メチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)(0.28g、0.58mmol)のテトラヒドロフラン(8mL)、メタノール(1mL)、および水(1mL)の混合物中溶液に水酸化カリウム(0.20mL、1.74mmol、50%水溶液)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、TLC(ヘキサン中10%酢酸エチル)でモニタリングした。完了時に、pHを2M塩酸水溶液の添加により4に調整し、混合物を酢酸エチル(150mL)および水(50mL)で分配した。有機層を分離し、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して4-(5-

クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.32.)を白色固体(0.25g、96%)として得て、さらに精製せず
に使用した。C₂₁H₁₃ClF₄N₂O₃のMS(EI): 451 [M-H]。

【0508】

工程2 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.32.)(0.13g、0.28mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.09mL、0.84mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(0.12g、0.31mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、2-メトキシエチルアミン(0.027mL、0.31mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(200mL)および1M塩酸水溶液(50ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製して4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.6.6.)(0.14g、95%)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.20 (t, 1H), 7.89 (q, 1H), 7.48 (q, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). C₂₄H₂₀ClF₄N₃O₃ の MS (EI): 510 [M+H]

【0509】

実施例6.1. 工程1においてメチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.30.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 8.12 (t, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.04 (d, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.841 (s, 3H), 0.68 (s, 6H).

C₂₈H₃₀F₃N₃O₃ の MS (EI): 514 [M+H]

【0510】

実施例6.2. 工程1においてメチル 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.30.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-

DMSO): 8.14 (t, 1H), 7.64 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). C₂₄H₂₂F₃N₃O₃ の MS (EI): 458 [M+H]

【0511】

実施例6.3. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(1.1.31.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロ

フェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₈H₂₉F₄N₃O₃のMS (EI): 532 [M+H]。

【0512】

実施例6.4. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.31.)を使用し、工程2において2-メトキシエチルアミンを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(フラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.18 (t, 1H), 7.82 (q, 1H), 7.58

10

(s, 1H), 7.49 (q, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). C₂₄H₂₁F₄N₃O₃ の MS (EI): 476 [M+H]

【0513】

実施例6.5. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において5-アミノ-2,2-ジメチルペンタン-1-オールを使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペンチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。

20

¹H-NMR (500

MHz, d₆-DMSO): 8.19 (t, 1H), 7.88 (q, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.84 (s, 3H), 0.66 (s, 6H). C₂₈H₂₈ClF₄N₃O₃ の MS (EI): 567 [M+H]

【0514】

実施例6.7. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2においてメチルグリシネートを使用して、メチル 2-(4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)アセテートを調製した。

30

¹H-NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.64 (t, 1H), 7.88 (q, 1H), 7.58

(m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.32 (, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). C₂₄H₁₈ClF₄N₃O₄ の MS (EI): 524 [M+H]

【0515】

実施例6.8. 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド。

40

【0516】

工程1 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)(0.35g、0.77mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に4-メチルモルホリン(0.25mL、2.31mmol)およびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(0.31g、0.81mmol)を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した後、tert-ブチル 2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.18g、0.81mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を酢酸エチル(250mL)および1M塩酸水溶液(50ml)で分配した。有機層を分離し、1M塩酸水溶液(50ml)およびブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマト

50

グラフィー(ヘキサン中1%→30%酢酸エチル)で精製してtert-ブチル-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.48g、97%)を得た。 $C_{31}H_{31}ClF_4N_4O_5$ のMS (EI): 652 [M+H]。

【0517】

工程2 tert-ブチル-((4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.31g、0.48mmol)のメタノール(10mL)溶液に塩酸(1.50mL、6.0mmol、4M 1,4-ジオキサン溶液)を加え、出発原料の変換完了(TLC ヘキサン中20%酢酸エチル)まで反応混合物を還流温度に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(250mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)で分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)およびブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(モルホリン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを得た。粗生成物をさらに精製せずに使用した。 $C_{26}H_{23}ClF_4N_4O_3$ のMS (EI): 552 [M+H]。

【0518】

工程3 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(モルホリン-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(0.26g、0.48mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に0℃でホルムアルデヒド(0.18mL、2.50mmol、37重量%、水溶液)を加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.20g、0.96mmol)を加え、攪拌を18時間続けた。反応混合物を水で反応停止させ、酢酸エチル(250mL)および水(50mL)で分配した。有機層を分離し、ブライン(2×100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を勾配シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム中1%→20% 7Nアンモニアメタノール溶液)で精製して4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(E.6.8.)(0.23g、85%)を得た。

^1H -NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): 8.20 (2t, 1H), 7.88 (q, 1H), 7.46 (q, 1H), 7.29 (m, 2H),

7.18 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.48 (m, 1H),

3.42 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m,

1H), 0.85 (s, 3H). $C_{27}H_{25}ClF_4N_4O_3$ のMS (EI): 565 [M+H]

【0519】

実施例6.9. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)および(R)-tert-ブチル2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレートを使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。 $C_{27}H_{25}ClF_4N_4O_3$ のS (EI): 565 [M+H]。

【0520】

実施例6.10. Chiralpak AD-Hカラム(ペンシルベニア州エクストン、Chiral Technologies)、カラムサイズ25cm×内径4.6mm上で、CSP粒径5マイクロメートルを用い、ヘキサン中5% 2-プロパノール(0.1% N,N-ジイソプロピルエチルアミン)を使用して、(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを分離する。 $C_{27}H_{25}ClF_4N_4O_3$ のMS (EI): 565 [M+H]。

【0521】

実施例6.11. Chiralpak AD-Hカラム(ペンシルベニア州エクストン、Chiral Technolo

10

20

30

40

50

gies)、カラムサイズ25cm×内径4.6mm上で、CSP粒径5マイクロメートルを用い、ヘキサン中5% 2-プロパノール(0.1% N,N-ジイソプロピルエチルアミン)を使用して、(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((R)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを分離する。C₂₇H₂₅ClF₄N₄O₃のMS (EI): 565 [M+H]。

【0522】

実施例6.12. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.32.)および(S)-tert-ブチル 2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレートを使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製した。C₂₇H₂₅ClF₄N₄O₃のMS (EI): 565 [M+H]。

10

【0523】

実施例6.13. Chiralpak AD-Hカラム(ペンシルベニア州エクストン、Chiral Technologies)、カラムサイズ25cm×内径4.6mm上で、CSP粒径5マイクロメートルを用い、ヘキサン中5% 2-プロパノール(0.1% N,N-ジイソプロピルエチルアミン)を使用して、(4S,5R)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを分離する。C₂₇H₂₅ClF₄N₄O₃のMS (EI): 565 [M+H]。

20

【0524】

実施例6.14. Chiralpak AD-Hカラム(ペンシルベニア州エクストン、Chiral Technologies)、カラムサイズ25cm×内径4.6mm上で、CSP粒径5マイクロメートルを用い、ヘキサン中5% 2-プロパノール(0.1% N,N-ジイソプロピルエチルアミン)を使用して、(4R,5S)-4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(((S)-4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを分離する。C₂₇H₂₅ClF₄N₄O₃のMS (EI): 565 [M+H]。

【0525】

実施例6.15. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.32.)およびtert-ブチル 2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレートを使用し、工程3においてアセトアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-エチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 579 [M+H]。

30

【0526】

実施例6.16. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.32.)およびtert-ブチル 2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレートを使用し、工程3においてシクロプロパンカルボアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-N-((4-シクロプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 591 [M+H]。

40

【0527】

実施例6.17. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(1.2.32.)およびtert-ブチル 2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボキシレートを使用し、工程3においてアセトンを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-イソプロピルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₉ClF₄N₄O₃のMS (EI): 593 [M+H]。

【0528】

50

実施例6.18. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.33.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-メチルフラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₂₈F₄N₄O₃のMS (EI): 545 [M+H]。

【0529】

実施例6.19. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.34.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₂₅F₇N₄O₃のMS (EI): 599 [M+H]。

【0530】

実施例6.20. 工程1においてメチル 1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.35.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-(5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル)-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₉F₄N₅O₄のMS (EI): 588 [M+H]。

【0531】

実施例6.21. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 4-(アミノメチル)-4-メトキシピペリジン-1-カルボキシレート(R.3.1.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4-メトキシ-1-メチル-ピペリジン-4-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₉ClF₄N₄O₃のMS (EI): 593 [M+H]。

【0532】

実施例6.22. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 4-(アミノ-4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(R.3.2.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(メトキシメチル)-1-メチルピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₉ClF₄N₄O₃のMS (EI): 593 [M+H]。

【0533】

実施例6.23. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 3-(アミノメチル)-3-メトキシ-アゼチジン-1-カルボキシレート(R.3.3.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシ-1-メチル-アゼチジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₅ClF₄N₄O₃のMS (EI): 565 [M+H]。

【0534】

実施例6.24. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 3-(アミノ-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(R.3.4.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)-1-メチルアゼチジン-3-

イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₅ClF₄N₄O₃のMS (EI): 565 [M+H]。

【0535】

実施例6.25. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(3-メトキシオキセタン-3-イル)メタンアミン(R.3.5.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-メトキシオキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₆H₂₂ClF₄N₃O₄のMS (EI): 552 [M+H]。

【0536】

実施例6.26. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において3-(メトキシメチル)オキセタン-3-アミン(R.3.6.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₆H₂₂ClF₄N₃O₄のMS (EI): 552 [M+H]。

【0537】

実施例6.27. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において3-(アミノメチル)-N,N-ジメチルオキセタン-3-アミン(R.3.7.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3-(ジメチルアミノ)オキセタン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₅ClF₄N₃O₄のMS (EI): 565 [M+H]。

【0538】

実施例6.28. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-アミン(R.3.8.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)オキセタン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₅ClF₄N₃O₄のMS (EI): 565 [M+H]。

【0539】

実施例6.29. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(4,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン(R.3.9.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,6-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 579 [M+H]。

【0540】

実施例6.30. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン(R.3.10.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,6,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₉ClF₄N₄O₃のMS (EI): 593 [M+H]。

【0541】

実施例6.31. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メタンアミン(R.3.11.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((7-メチル-4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)メチル)-4,5-ジヒド

10

20

30

40

50

ロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 591 [M+H]。

【0542】

実施例6.32. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メタンアミン(R.3.12.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((8-メチル-2,5-ジオキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 607 [M+H]。

10

【0543】

実施例6.33. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 6-(アミノメチル)-2-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボキシレート(R.3.13.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((2,8-ジメチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₃₀H₃₀ClF₄N₅O₃のMS (EI): 620 [M+H]。

【0544】

実施例6.34. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(4,5-ジメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン(R.3.14.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((4,5-ジメチルモルホリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₈H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 579 [M+H]。

20

【0545】

実施例6.35. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において((4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン(R.3.15.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,5-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₉ClF₄N₄O₃のMS (EI): 593 [M+H]。

30

【0546】

実施例6.36. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メタンアミン(R.3.16.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチル-7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 591 [M+H]。

40

【0547】

実施例6.37. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メタンアミン(R.3.17.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 607 [M+H]。

【0548】

実施例6.38. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)

50

ル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 7-(アミノメチル)-2-メチル-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート(R.3.18.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((5-メチル-2,8-ジオキサ-5-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{30}H_{30}ClF_4N_5O_3$ のMS (EI): 620 [M+H]。

【0549】

実施例6.39. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メタンアミン(R.3.19.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-((4,5,6-トリメチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{29}H_{29}ClF_4N_4O_3$ のMS (EI): 592 [M+H]。

【0550】

実施例6.40. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2においてオキセタン-3-アミンを使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-N-(オキセタン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{24}H_{18}ClF_4N_3O_3$ のMS (EI): 508 [M+H]。

【0551】

実施例6.41. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において2-(2-アミノエトキシ)-N,N-ジメチルエタン-1-アミンを使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{27}H_{27}ClF_4N_3O_3$ のMS (EI): 567 [M+H]。

【0552】

実施例6.42. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(3-アミノ-2-メトキシプロピル)ジメチルアミン(R.3.20.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-(ジメチルアミノ)-2-メトキシプロピル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{27}H_{27}ClF_4N_3O_3$ のMS (EI): 567 [M+H]。

【0553】

実施例6.43. 工程1において4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(I.2.32.)およびtert-ブチル 3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート(R.3.21.)を使用し、工程3においてホルムアルデヒドを使用して、E.6.8.について記載のように4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{27}H_{25}ClF_4N_4O_3$ のMS (EI): 565 [M+H]。

【0554】

実施例6.44. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-アミン(R.3.22.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6R)-6-メトキシヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。 $C_{28}H_{24}ClF_4N_3O_5$ のMS (EI): 594 [M+H]。

【0555】

実施例6.45. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオ

10

20

30

40

50

ロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において(3S,6S)-N,N-ジメチルヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3,6-ジアミン(R.3.23.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-((3S,6S)-6-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロフロ[3,2-b]フラン-3-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₄のMS (EI): 607 [M+H]。

【0556】

実施例6.46. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において((8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン(R.3.24.1.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aS)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 591 [M+H]。

【0557】

実施例6.47. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン(R.3.24.2.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((8aR)-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₃のMS (EI): 591 [M+H]。

【0558】

実施例6.48. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において((9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン(R.3.25.1.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aS)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₄のMS (EI): 607 [M+H]。

【0559】

実施例6.49. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.32.)を使用し、工程2において((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メタンアミン(R.3.25.2.)を使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(((9aR)-ヘキサヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₉H₂₇ClF₄N₄O₄のMS (EI): 607 [M+H]。

【0560】

実施例6.50. 工程1においてメチル 4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(I.1.36.)を使用し、工程2において(4-メチルモルホリン-2-イル)メタンアミンを使用して、4-(5-クロロフラン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-N-((4-メチルモルホリン-2-イル)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを調製する。C₂₇H₂₆ClF₃N₄O₃のMS (EI): 547 [M+H]。

【0561】

実施例7 透明底96ウェルプレート中で、対数増殖中のA549、LOX、およびMelJuSo細胞(ATCC)を、2%ウシ胎仔血清(Gemini Bio-products)を補充した無抗生物質RPMI培地(Corning)に、ウェル1つ当たり細胞5,000個の密度でプレーティングした。翌日、細胞を漸増量の本開示の化合物(DMSOに溶解)およびDMSOビヒクル対照(最終DMSO濃度0.5%)

10

20

30

40

50

で72時間処理し(三つ組)、続いて、CellTiter-Glo発光細胞生存率アッセイ(Promega)でATP含有量を測定することで細胞生存率について評価した。シグナル強度をGlomax(商標)96マイクロプレートルミノメーター(Promega)において測定し、細胞生存率パーセントを、100%に設定されたビヒクル対照細胞の読取値に基づいて計算した。本化合物の最大半減阻害濃度IC₅₀値を細胞生存率曲線から外挿した。以下の表1に示す。

【0562】

表1において、「A」は指定のアッセイにおけるIC₅₀ 0.25 μM未満を示し; 「B」は0.25 μM~0.5 μMとし; 「C」は0.5 μM~1 μMとし; 「D」は1 μM~2 μMとし; 「E」は2 μM超とする。空白項目は、IC₅₀が決定されなかったことを示す。

【0563】

【表1】

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	A549	LOX	MelJuSo
1	C	C	B
2	D	D	C
3	C	C	C
4	C	C	C
5	D	D	C
6	C	C	C

10

20

30

40

50

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	A549	LOX	MelJuSo
7	E	D	C
8	E	E	D
9	D	C	C
10	E	D	C
11	E	E	D
12	E	D	D
13	E	E	E
14	E	D	D
15	D	B	B
16	E	E	C
17	D	D	B
18	E	E	E
19	E	E	E
20	C	C	B
21	E	E	E
22	E	E	E
23	C	C	B
24	E	E	E
25	E	E	D
26	E	E	E
28	E	D	D
29	E	E	E
30	E	E	E
31	D	D	C
32	C	C	B
33	E	D	C
34	E	C	C
35	E	D	D

10

20

30

40

50

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	A549	LOX	MelJuSo
36	E	E	D
37	E	E	E
38	E	E	C
39	E	E	E
40	E	E	E
41	E	E	D
42	E	E	E
43	E	E	E
44	E	E	E
45	E	E	E
46	E	E	E
47	E	E	E
48	E	E	E
49	E	E	E
50	E	E	E
51	E	E	E
52	E	E	E
53	E	E	E
54	E	E	E
55	B	A	A
56	E	D	C
57	D	C	C
58	E	D	D
59	B	A	A
60	B	A	A
61	E	D	C
62	E	C	B
63	B	A	A

10

20

30

40

50

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	A549	LOX	MelJuSo
64	B	A	A
65	E	E	E
66	E	E	E
67	E	E	E
68	E	D	C
69	E	E	E
70	E	D	C
71	E	E	E
72	E	E	E
73	E	D	D
74	E	E	E
75	C	E	E
76	E	E	E
77	B	E	E
78	E	E	E
79	E	E	E
80	E	E	E
81	C	C	A
82	E	E	E
83	D	D	C
84	D	D	C
85	B	A	A
86	A	A	A
87	E	E	E
88	E	E	E
89	D	C	C
90	C	C	A
91	B	B	A

10

20

30

40

50

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	A549	LOX	MelJuSo
92	A	A	A
93	E		E
94	E		E
95	E		E
96	E		E
97	E	D	C
98	E	E	C
99	E	E	D
100	E	D	B
101	E	E	C
102	D	C	B
103	C	C	A
104	E	D	C
105	E	E	E
106	E	E	E
107	E	E	D
108	E	E	E
109	E	E	E
110	E	E	E
111	E	E	E
112	E	E	E
113	E	E	E
114	E	E	E
115	C	C	B
116	B	A	A
117	C	C	B
118	A	A	A
119	C	B	A

10

20

30

40

50

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	A549	LOX	MelJuSo
120	A	A	A
121	A	A	A
122	E	E	E
123	E	E	D
124	E	E	E
125	E	E	E
126	E	E	E
127	C	C	A
128	C	C	B
129	C	C	B
130	E	E	C
131	C	C	B
132	E	E	E
133	A	A	A
134	A	A	A
135	A	A	A
136	E	E	D
137	E	E	C
138	E	E	E

10

20

30

【0564】

以上の態様を、明確化および理解のために例示および例証によって若干詳細に説明してきたが、本開示の教示に照らせば、当業者には、本発明の真意および範囲を必ずしも逸脱することなく特定の変形、変更、修正、および等価物置換を本開示に加えることができることは自明であろう。結果として、本明細書に記載の態様は様々な修正、変更などの対象となるが、本開示の範囲は、本明細書に添付される特許請求の範囲を参照することによってのみ確定される。当業者は、本質的に同様の結果が生じるように変更、改変、または修正可能な種々の重要ではないパラメータを容易に認識するであろう。

40

【0565】

本発明の各要素は、複数の態様を含むものとして本明細書に記載されているが、別途指定がない限り、本発明の所与の要素の各態様が本発明の他の要素の各態様と共に使用可能であること、および、当該各使用が本開示の別々の態様を形成するように意図されていることを理解すべきである。

【0566】

上記開示から認識できるように、本発明は多種多様な用途を有する。本発明は上記の実施例によってさらに例示されているが、これらは例示的なものでしかなく、本発明の定義および範囲を限定するようには決して意図されていない。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 D 498/10 (2006.01)
 C 0 7 D 493/04 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4188 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 409/14
 C 0 7 D 495/04 1 0 3
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 D 498/10 S
 C 0 7 D 493/04 1 0 1 C
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q
 C 0 7 D 498/04 1 1 1
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

セロ ゴード 2 7 7 0 9

- (74)代理人 100102978
弁理士 清水 初志
- (74)代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
- (74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
- (74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ペト チャバ
アメリカ合衆国 9 4 1 1 5 カリフォルニア州 サンフランシスコ サッター ストリート 2 3 4 0
ルーム エヌ 2 1 5
- (72)発明者 トラーニ バイラビ

国 9 4 1 1 5 カリフォルニア州 サンフランシスコ サッター ストリート 2 3 4 0 ルーム エ
ヌ 2 6 1

(72)発明者 ウッダード ガビット

アメリカ合衆国 9 4 1 1 5 カリフォルニア州 サンフランシスコ サッター ストリート 2 3 4 0
ルーム エヌ 2 6 1

(72)発明者 ツァン ツセー

アメリカ合衆国 9 4 5 3 0 カリフォルニア州 エルサリート ケント ドライブ 8 3 6 7

(72)発明者 マン マイケル

アメリカ合衆国 9 4 1 4 3 カリフォルニア州 サンフランシスコ パルナッソス アベニュー 5 0 0

(72)発明者 ヤブロンズ デビッド エム.

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ ナインティーンズ ストリート
1 2 4 3

(72)発明者 ホー ピョウ

ア メリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州 フォスターシティ ロス レーン 2 0 0

審査官 布川 莉奈

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 2 0 8 9 9 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 0 5 0 4 9 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 0 6 6 5 (J P , A)

Wang, Yizhong; Rivera Vera, Claudia I.; Lin, Qing, Convenient Synthesis of Highly Function
alized Pyrazolines via Mild, Photoactivated 1,3-Dipolar Cycloaddition, Organic Letters,
2007年, 9(21), 4155-4158

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)