

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5755741号  
(P5755741)

(45) 発行日 平成27年7月29日 (2015. 7. 29)

(24) 登録日 平成27年6月5日 (2015. 6. 5)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 P 7/06 (2006. 01)

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 23 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-524250 (P2013-524250)  
 (86) (22) 出願日 平成23年8月12日 (2011. 8. 12)  
 (65) 公表番号 特表2013-536194 (P2013-536194A)  
 (43) 公表日 平成25年9月19日 (2013. 9. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/047626  
 (87) 国際公開番号 W02012/021830  
 (87) 国際公開日 平成24年2月16日 (2012. 2. 16)  
 審査請求日 平成26年8月11日 (2014. 8. 11)  
 (31) 優先権主張番号 61/373, 664  
 (32) 優先日 平成22年8月13日 (2010. 8. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 397060175  
 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.  
 ベー.  
 ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ  
 トルンハウッサーヴェヒ 3 0  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100093676  
 弁理士 小林 純子  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロリルヒドロキシラーゼインヒビタとしての4-アミノキナゾリン-2-イル-1-ピラゾール-4-カルボン酸化合物

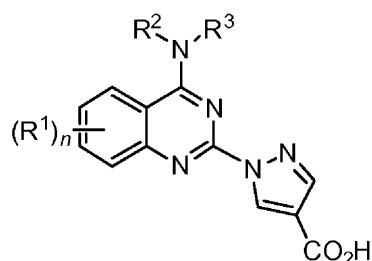
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】

式 (I)



10

及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩（式中、

n は 0 ~ 3 であり、

R<sup>1</sup> は独立してハロ、- O - R<sup>c</sup>、- C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、シクロヘキシル、場合により - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルで置換されたフェニル、場合により - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルで置換されたベンジル、及び - N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> からなる群から選択されるメンバーであり、

20

$R^a$ はHでありかつ $R^b$ は場合により -  $C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジルであり、あるいは $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

$R^c$ はシクロヘキシル、場合により1つ以上の $R^d$ メンバーで置換されたフェニルであり、

$R^d$ は独立して - H、ハロ、及び -  $C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^2$ は独立して - H、及び -  $C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^3$ は独立して - H、場合により -  $OC_1H_3$ 又は -  $N(C_{1-4}アルキル)_2$ で置換された -  $C_{1-4}$ アルキル、シアノ、 -  $SO_2CH_3$ 、テトラヒドロピラン、 -  $(CH_2)_mC_{3-8}$ シクロアルキル、場合により1つ以上のハロ又は -  $C_{1-4}$ アルキルで置換された -  $(CH_2)_m$ フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

$m$ は0~1であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により - OH、シアノ、ハロ、 -  $N-C(O)C_{1-4}$ アルキル、及び -  $C_{1-4}$ アルキルで置換された4~7員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

#### 【請求項2】

$R^1$ が、独立して、プロモ、クロロ、フルオロ、メチル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、フェニル、2-メチルフェニル、ベンジル、フェノキシ、4-クロロフェノキシ、2,6-ジメチル-フェノキシ、ピペリジニル、及び(2,6-ジメチルベンジル)アミノからなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項3】

$n$ が1である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項4】

$n$ が2である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項5】

$n$ が3である、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項6】

$R^a$ がHでありかつ $R^b$ が2,6-ジメチルベンジルである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項7】

$R^c$ が、フェニル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、及び2,6-ジメチル-フェニルからなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項8】

$R^d$ が、- H、クロロ、及び -  $CH_3$ からなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項9】

$R^2$ が - Hでありかつ $R^3$ が、H、シアノ、メチル、エチル、プロピル、tertブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロピラニル、シクロヘキシルメチル、フェニル、2-クロロフェニル、2,6-ジメチルベンジル、及び -  $SO_2CH_3$ からなる群から選択されるメンバーである、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項10】

$R^2$ が、メチル、エチル、プロピル、及びブチルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項11】

$R^3$ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tertブチル、2-メトキシエチル、2-メトキシ-1-メチル-エチル及びジエチルアミノ-エチルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

#### 【請求項12】

$R^2$ 及び $R^3$ が、それらが結合している窒素と共にピロリジン、ピペリジン、4-メチル

10

20

30

40

50

- 1, 4 - ジアゼパン、チオモルホリン、4 - ヒドロキシピペリジン、モルホリン、4 - アセトアミドピペリジン、4 - シアノピペリジン、4 - フルオロピペリジン、アゼパン、又は4 - イソプロピルピペリジンを形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

nが2であり、R<sup>1</sup>が、独立して、ハロ、シクロヘキシル、及び2, 6 - ジメチル - フェノキシからなる群から選択されるメンバーであり、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキルであるか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合している窒素と共にモルホリンを形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

次のものからなる群から選択される、化合物：

10

1 - [ 4 - アミノ - 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 4 - ジメチルアミノ - 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

20

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - フェニルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 4 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - プロピルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

( rac ) - 1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エチルアミノ ) - 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

30

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 4 - ジブチルアミノ - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2, 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 4 - ジプロピルアミノ - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 4 - シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 4 - シクロプロパンメチルアミノ ) - 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

40

1 - ( 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2, 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシピ

50

- ペリジンを 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - メチルアミノ - キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ ) - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - アミノ - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - シアナミド - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( tert - ブチルアミノ ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( メチルスルホンアミド ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

## ール - 4 - カルボン酸

1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
ール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル )  
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピ  
ラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) 10  
) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - シアナミド - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4  
- カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( t e r t - ブチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
- ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カ  
ルボン酸 ;

1 - ( 6 - フェニル - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール 20  
- 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2  
- イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナ  
ゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン  
- 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4  
- カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル 30  
) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル  
) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2  
- イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2  
- イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2  
- イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) キナ 40  
ゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) キナ  
ゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) キナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) -  
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ  
ル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル 50

- ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル ) - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ )  
 ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 -  
 イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1  
 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - フェノキシ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - フェノキシ - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キ  
 ナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - フェノキシ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - フェノキシ - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - フェニル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - フェニル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イ  
 ル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( 4 - イソプロピルピペリジン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン -  
 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル  
 ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - モルホリノ - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール -  
 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - フェノキシ - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 -  
 イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジブチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ  
 ザール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジブプロピルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1

10

20

30

40

50

- H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - ブロモ - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( t e r t - ブチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 -

- イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸
- 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; 10
- 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; 20
- 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; 30
- 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 7 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 7 - クロロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; 40
- 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 50



- 50

- ナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル )  
 キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キ  
 ナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル  
 ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル 10  
 ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2  
 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2  
 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) キナゾリン -  
 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4  
 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ 20  
 ール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
 - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - イソプロピル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール 30  
 - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - イソプロピル - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - イソプロピル - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピ  
 ラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - イソプロピル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1  
 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - イソプロピル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1  
 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - イソプロピル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 40  
 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 2  
 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾ  
 リン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾ  
 リン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル )  
 キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;  
 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) 50

キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - ( エチル ( メチル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - ( o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ) - 6 - ( o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ) - 6 - ( o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル) - 6 - ( o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ) - 6 - ( o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( エチル ( メチル) アミノ) - 6 - ( o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( エチル ( メチル) アミノ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - メチル - 4 - ジメチルアミノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - メチル - 4 - ジエチルアミノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - メチル - 4 - シクロプロピルアミノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) - 4 - ( エチル ( メチル) アミノ) - 7 - メチルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; 及びこれらの医薬的に許容され得る塩。

#### 【請求項 15】

医薬的に許容され得る賦形剤、並びに

有効量の PHD インヒビタ活性を有する式 ( I ) の化合物及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を含む、医薬組成物

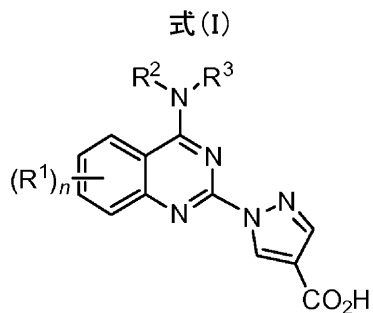
10

20

30

40

## 【化 2】



10

(式中、

nは0～3であり、

R<sup>1</sup>は独立してハロ、-O-R<sup>c</sup>、-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、シクロヘキシル、場合により-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換されたフェニル、場合により-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換されたベンジル、及び-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>からなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>a</sup>はHでありかつR<sup>b</sup>は場合により-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換されたベンジルであり、あるいはR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

R<sup>c</sup>はシクロヘキシル、場合により1つ以上のR<sup>d</sup>メンバーで置換されたフェニルであり、

20

R<sup>d</sup>は独立して-H、ハロ、及び-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>2</sup>は独立して-H、及び-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>3</sup>は独立して-H、場合により-OCH<sub>3</sub>又は-N(C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>で置換された-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、シアノ、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、テトラヒドロピラン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>シクロアルキル、場合により1つ以上のハロ又は-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

mは0～1であり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により-OH、シアノ、ハロ、-N-C(O)C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル、及び-C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルで置換された4～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

30

## 【請求項16】

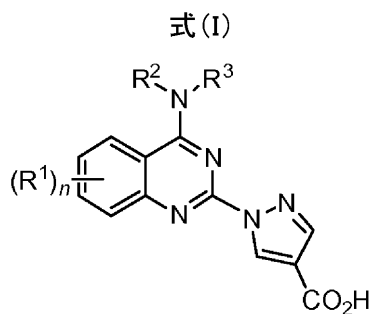
有効量の請求項14の化学物質の少なくとも1つを含む、医薬組成物。

## 【請求項17】

PHDインヒビタ活性を有する、治療有効量の式(I)の化合物、及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を含む、貧血症、低酸素症、虚血、末梢血管疾患、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、肥満症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、創傷、感染症、熱傷及び骨折の治療用医薬組成物

## 【化 3】

40



50

(式中、

$n$  は 0 ~ 3 であり、

$R^1$  は独立してハロ、 $-O-R^c$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、シクロヘキシル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたフェニル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジル、及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択されるメンバーであり、

$R^a$  は H でありかつ  $R^b$  は場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジルであり、あるいは  $R^a$  及び  $R^b$  は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

$R^c$  はシクロヘキシル、場合により 1 つ以上の  $R^d$  メンバーで置換されたフェニルであり、

$R^d$  は独立して $-H$ 、ハロ、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^2$  は独立して $-H$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^3$  は独立して $-H$ 、場合により $-OCH_3$ 又は $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ で置換された $-C_{1-4}$ アルキル、シアノ、 $-SO_2CH_3$ 、テトラヒドロピラン、 $-(CH_2)_mC_{3-8}$ シクロアルキル、場合により 1 つ以上のハロ又は $-C_{1-4}$ アルキルで置換された $-(CH_2)_m$ フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

$m$  は 0 ~ 1 であり、

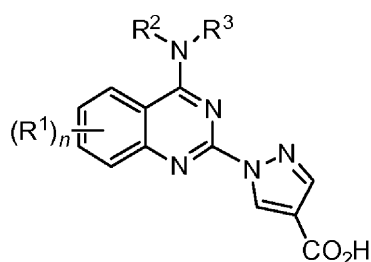
$R^2$  及び  $R^3$  は、それらが結合している窒素と共に、場合により O、N、S を含有し、場合により $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-N-C(O)C_{1-4}$ アルキル、及び $-C_{1-4}$ アルキルで置換された 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

#### 【請求項 18】

PHD インヒビタ活性を有する、治療有効量の式 (I) の化合物、及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を含む、低酸素性障害の治療用医薬組成物

#### 【化 4】

式(I)



(式中、

$n$  は 0 ~ 3 であり、

$R^1$  は独立してハロ、 $-O-R^c$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、シクロヘキシル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたフェニル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジル、及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択されるメンバーであり、

$R^a$  は H でありかつ  $R^b$  は場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジルであり、あるいは  $R^a$  及び  $R^b$  は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

$R^c$  はシクロヘキシル、場合により 1 つ以上の  $R^d$  メンバーで置換されたフェニルであり、

$R^d$  は独立して $-H$ 、ハロ、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^2$  は独立して $-H$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^3$  は独立して $-H$ 、場合により $-OCH_3$ 又は $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ で置換された

-  $C_{1-4}$ アルキル、シアノ、-  $SO_2CH_3$ 、テトラヒドロピラン、-  $(CH_2)_mC_{3-8}$ シクロアルキル、場合により1つ以上のハロ又は-  $C_{1-4}$ アルキルで置換された-  $(CH_2)_m$ フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、  
 $m$ は0~1であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により-OH、シアノ、ハロ、-N-C(O) $C_{1-4}$ アルキル、及び-  $C_{1-4}$ アルキルで置換された4~7員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

【請求項19】

前記低酸素性障害が、貧血症、虚血、脳卒中、心筋梗塞及び冠状動脈疾患からなる群から選択される、請求項18に記載の医薬組成物。

10

【請求項20】

治療有効量の請求項1に記載の化合物を含む、糖尿病の治療用医薬組成物。

【請求項21】

治療有効量の請求項1に記載の化合物を含む、創傷の治療用医薬組成物。

【請求項22】

治療有効量の請求項1に記載の化合物を含む、代謝性疾患の治療用医薬組成物。

【請求項23】

前記代謝性疾患が肥満症又は糖尿病である、請求項22に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国仮出願特許第61/373,664号(2010年8月13日出願)の利益を主張するものである。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、特定のアミノキナゾリニル化合物、これらを含む医薬組成物、並びにプロリルヒドロキシラーゼ活性が介在する疾患状態、障害及び状態の治療にこれらを用いる方法に関連する。

30

【背景技術】

【0003】

細胞は、細胞生存、酸素の供給及び活用、血管形成、細胞代謝、血圧の調節、造血、並びに組織保護に関与する遺伝子の転写を活性化することによって、低酸素症に対応する。低酸素誘導因子(HIF)は、これらの遺伝子の主たる転写制御因子である(Semenza et al., 1992, Mol Cell Biol., 12(12): 5447~54、Wang et al., 1993, J Biol Chem., 268(29): 21513~18、Wang et al., 1993, Proc Natl Acad Sci., 90: 4304~08、Wang et al., 1995, J Biol Chem., 270(3): 1230~37)。HIF-1、HIF-2及びHIF-3の3種類の形態のHIF-1が記述されている(Scheuermann et al., 2007, Methods Enzymol., 435: 3~24)。HIFサブユニットとHIF-1とが対になることにより、機能性のヘテロ二量体タンパク質が形成され、これが次に例えばp300及びCBPなどの他の転写因子を補充する(Semenza, 2001, Trends Mol Med., 7(8): 345~50)。

40

【0004】

細胞は、高度に保存された酸素、鉄及び2-オキソグルタレート依存性のプロリルヒドロキシラーゼ(PHD)酵素ファミリーによる、HIFの翻訳後修飾によって、低酸素症に応答する(Ivan et al., 2001, Science, 292: 464~6

50

8、Jaakkola et al., 2001, Science, 292: 468~72)。正常酸素圧下では、PHDはHIF内に保存されている2つのプロリン残基のヒドロキシル化を触媒する。フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)タンパク質は、ヒドロキシル化されたHIFに選択的に結合する。VHLの結合により、HIFは、E3ユビキチンリガー複合体によるポリユビキチン化、及びそれに続く26Sプロテアソームによる分解の標的となる(Ke et al., 2006, Mol Pharmacol. 70(5): 1469~80; Semenza, Sci STKE., 2007, 407(c m8): 1~3)。酸素に対するPHDの親和性は酸素の生理学的範囲内にあり、酸素は反応に必須の補助因子であるため、酸素圧が低下するとPHDは不活性化される。このようにして、HIFは正常酸素圧下では急速に分解されるが、低酸素症又はPHDが阻害されている場合には細胞に蓄積する。

10

#### 【0005】

PHDの4つのアイソタイプPHD1、PHD2、PHD3、及びPHD4が記述されている(Epstein et al., 2001, Cell, 107: 43~54; Kaelin, 2005, Annu Rev Biochem., 74: 115~28; Schmid et al., 2004, J Cell Mol Med., 8: 423~31)。様々なアイソタイプが遍在して発現するが、異なって調節され、低酸素症に対する細胞応答において異なる生理学的役割を有する。この様々なアイソタイプが、3つの異なるHIFサブタイプに対して異なる選択性を有することが証明されている(Epstein et al., 前出)。細胞内局在に関しては、PHD1は主に細胞核、PHD2は主に細胞質、そしてPHD3は細胞質及び細胞核の両方に局在すると見られる(Metzen et al., 2003, J Cell Sci., 116(7): 1319~26)。PHD2は、正常酸素圧条件下で主要なHIFプロリンヒドロキシラーゼであるらしい(Ivan et al., 2002, Proc Natl Acad Sci. USA, 99(21): 13459~64; Berra et al., 2003, EMBO J., 22: 4082~90)。この3つのアイソタイプのアミノ酸配列の相同性は高く、酵素の活性部位は高度に保存されている。

20

#### 【0006】

このHIF標的遺伝子産物は、限定するものではないが、赤血球形成、血管形成、エネルギー代謝の調節、血管運動性機能、及び細胞アポトーシス/増殖などの、数多くの生理学的及び病理生理学的プロセスに関与している。最初にHIF標的として記載された遺伝子は、エリスロポエチン(EPO)をエンコードするものであった(Wang et al., 1993年、前出)。血液の酸素輸送能力の低下は腎臓で検知され、それに応じ腎臓と肝臓がより多くのEPOを放出し、このホルモンにより赤血球の増殖及び成熟が刺激されることが知られている。EPOは非造血細胞種に対して他の数多くの重要な影響をもたらす、主要な組織保護性サイトカインであることが明らかになっている(Arcasoy, 2008, Br J Haematol., 141: 14~31)。よってEPOは創傷治癒及び血管形成だけでなく、虚血侵襲に対する組織の反応にも関与している。嫌気性糖分解に関与している酵素のほとんどは、HIF標的遺伝子によってエンコードされ、その結果、低酸素症組織中で糖分解が増加する(Shaw, 2006, Curr Opin Cell Biol., 18(6): 598~608)。この経路での既知のHIF標的遺伝子産物としては、限定するものではないが、GLUT-1などのグルコース輸送体(Ebert et al., 1995, J Biol Chem., 270(49): 29083~89)、グルコースからピルビン酸への分解に関与する酵素(ヘキソキナーゼ及びホスホグリセリン酸キナーゼ1など)(Firth et al., 1994, Proc Natl Acad Sci. USA, 91: 6496~6500)、並びに乳酸デヒドロゲナーゼ(Firth et al., 前出)が挙げられる。HIF標的遺伝子産物はまた、細胞代謝の調節にも関与している。例えば、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ-1は標的HIF遺伝子産物であり、リン酸化反応によってピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性を下げることににより、ピルビン酸のクレブス回路への流入を調節する(

30

40

50

Kim et al., 2006, Cell Metab., 3:177~85、Papandreou et al., 2006, Cell Metab., 3:187~197)。HIF 標的遺伝子産物はまた、血管形成にも関与している。例えば、血管内皮成長因子 (VEGF) (Liu et al., 1995, Circ Res., 77(3):638~43) は、血管形成及び脈管形成の既知の制御因子である。HIF 標的遺伝子産物はまた、血管の緊張状態調節に関して機能し、ヘモオキシゲナーゼ-1を含む (Lee et al., 1997, J Biol Chem., 272(9):5375~81)。例えば血小板由来成長因子 (PDGF) (Yoshida et al., 2006, J Neurooncol., 76(1):13~21)、血管内皮成長因子 (Breen, 2007, J Cell Biochem., 102(6):1358~67) 及び EPO (Arcasoy、前出) などの数多くの HIF 調節遺伝子産物は、創傷治癒への協調対応においても機能する。

10

#### 【0007】

小分子によるプロリルヒドロキシラーゼ (PHD) 酵素活性の標的破壊は、酸素検知と分配の障害の治療において、潜在的な有用性を有する。例としては、貧血症、鎌状赤血球貧血、末梢血管疾患、冠状動脈疾患、心不全、虚血 (心筋虚血、心筋梗塞及び脳卒中などの状態におけるもの) からの組織保護、移植用臓器の保存、組織虚血の治療 (血流の調節及び/若しくは回復、酸素供給、並びに/又はエネルギー利用による)、特に糖尿病及び高齢の患者の創傷治癒の促進、熱傷の治療、感染症の治療、骨の治療、及び骨の成長が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、PHD の標的破壊は、糖尿病、肥満症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、及びクローン病などの代謝性疾患の治療に有用であると見込まれている (Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, 2009, 3, 1~16)。

20

#### 【0008】

HIF は、低酸素症でエリスロポエチン産生を増加させる主要な転写因子であることが示されている (Wang et al., 1993、前出)。組換え型ヒトエリスロポエチンでの治療は、貧血治療の有効な方法として示されているが、小分子介在 PHD 阻害は、エリスロポエチンでの治療を上回る利点を提供することが見込まれ得る。具体的には、他の HIF 遺伝子産物の機能は造血 (hematopoiesis) に必要であり、この因子の調節が、造血 (hematopoiesis) の効率を増大させる。造血 (hematopoiesis) に必須である HIF 標的遺伝子産物の例としては、トランスフェリン (Rolf s et al., 1997, J Biol Chem., 272(32):20055~62)、トランスフェリン受容体 (Lok et al., 1999, J Biol Chem., 274(34):24147~52、Tacchini et al., 1999, J Biol Chem., 274(34):24142~46) 及びセルロプラスミン (Mukhopadhyay et al., 2000, J Biol Chem., 275(28):21048~54) が挙げられる。またヘプシジン発現が HIF によって抑制され (Peyssonnaud et al., 2007, J Clin Invest., 117(7):1926~32)、PHD の小分子インヒビタがヘプシジン産生を低下させることが示されている (Braliou et al., 2008, J Hepatol., 48:801~10)。ヘプシジンは、造血 (hematopoiesis) に必要な鉄の利用可能性に対する負の制御因子であり、よってヘプシジン産生の低下は、貧血治療に有用であることが見込まれる。PHD 阻害も、鉄補充及び/又は外因性エリスロポエチンを含むその他の貧血治療と組み合わせて使用した場合、有用であり得る。ヒト母集団において自然に発生する PHD 2 における突然変異の研究は、PHD インヒビタの貧血治療への利用に関する更なる根拠を提供している。2つの最近の報告により、PHD 2 遺伝子に機能不全の突然変異を有する患者が、赤血球増加及び血液ヘモグロビン増加を呈することが示されている (Percy et al., 2007, PNAS, 103(3):654~59、Al-Shaikhet al., 2008, Blood Cells Mol Dis., 40:160~65)。加えて、小分子 PHD インヒビタが、健康なボランティア及び慢性腎

30

40

50



臓病を有する患者において評価されている (U. S. pat. appl. US 2006 / 0276477, December 7, 2006)。血漿中エリスロポエチンは用量依存的に増加し、血中ヘモグロビン濃度は慢性腎臓病患者において上昇した。

#### 【0009】

代謝的適応及び組織の保全は、虚血によって危機に曝される。PHDインヒビタは、虚血状態において有用である代謝の変化をもたらす遺伝子発現を増加させる (Semenza, 2007, Biochem J., 405: 1~9)。嫌気性糖分解に関与する酵素をエンコードしている遺伝子の多くはHIFによって調節され、PHDを阻害することによって糖分解が増加する (Shaw, 前出)。この経路における既知のHIF標的遺伝子には、GLUT-1 (Ebert et al., 前出)、ヘキソキナーゼ、ホスホグリセラートキナーゼ1、乳酸デヒドロゲナーゼ (Firth et al., 前出)、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ-1 (Kim et al., 前出、Papandreou et al., 前出) が挙げられるが、これらに限定されない。ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ-1は、ピルビン酸がクレブス回路に入るのを抑制する。HIFはミトコンドリア内の電子伝達に関与するシトクロムの発現の切り替えを介在する (Fukuda et al., 2007, Cell, 129(1): 111~22)。このシトクロム組成物における変化が、低酸素症におけるATP産生の効率を最適化し、例えば過酸化水素及び超酸化物などの有害な酸化リン酸化副産物の産生を低下させる。低酸素症に長時間曝されると、HIFはミトコンドリアの自食作用を促進し、ミトコンドリア数の減少をもたらす (Zhang H et al., 2008, J Biol Chem. 283: 10892~10903)。この慢性的低酸素症に対する適応では、過酸化水素及び超酸化物の産生を減らす一方で、細胞はエネルギーを産生するのに糖分解に依存するようになる。HIFの上昇によって生じる更なる適応反応は、細胞生存因子の上方制御である。これらの因子には、インスリン様成長因子 (IGF) 2、IGF結合タンパク質2及び3が挙げられる (Feldser et al., 1999, Cancer Res. 59: 3915~18)。低酸素症におけるHIFの全体的蓄積が、糖分解の適応的上方制御を支配し、過酸化水素及び超酸化物の産生の低減をもたらす酸化リン酸化の低減、虚血性損傷に対して細胞を保護する酸化リン酸化の最適化が生じる。よって、PHDインヒビタは、臓器及び組織移植の保全に有用であると見込まれる (Bernhardt et al., 2007, Methods Enzymol., 435: 221~45)。移植用の臓器を採取する前にPHDインヒビタを投与することによって利益が得られる可能性があるが、採取後の臓器/組織 (保存中 (例えば心停止液) 又は移植後のいずれか) にインヒビタを投与することにより、治療的利益が得られる可能性がある。

#### 【0010】

PHDインヒビタは、部分的な虚血及び/又は低酸素症から組織を保護するのに有効であると予想される。これには、とりわけ、狭心症、心筋虚血、脳卒中、骨格筋虚血に関連する虚血/低酸素症が含まれる。虚血状態の組織を保存するための有用な方法としての、PHD阻害及びその後のHIF増加の概念を支持する、数多くの実験的証拠が存在する。最近では、虚血プレコンディショニングが、HIF依存性の現象であることが示されている (Cai et al., 2008, Cardiovasc Res., 77(3): 463~70)。虚血プレコンディショニングは、短時間の予備的な低酸素症及び/又は虚血状態により、その後、より長時間の虚血が生じた際に組織が保護されるという公知の現象である (Murry et al., 1986, Circulation, 74(5): 1124~36; Das et al., 2008, IUBMB Life, 60(4): 199~203)。虚血プレコンディショニングはヒト並びに実験動物に起こることが知られている (Darling et al., 2007, Basic Res Cardiol., 102(3): 274~8; Kojima I et al., 2007, J Am Soc Nephrol., 18: 1218~26)。プレコンディショニングの概念は心臓の保護効果に関してよく知られているが、肝臓、骨格筋、肝臓、肺、腎臓、腸及び脳を含むがこれらに限定されないその他の組織にも適用される (Pasup

10

20

30

40

50

athy et al., 2005, Eur J Vasc Endovasc Surg., 29:106~115、Mallik et al., 2004, Dig Dis Sci., 49(9):1359~77)。PHD阻害及びHIF増加の組織保護効果に関する実験的証拠は、数多くの動物モデルにおいて得られており、これには、虚血侵襲に対する骨格筋の保護をもたらすPHD1の生殖系列ノックアウト(Aragones et al., 2008, Nat Genet., 40(2):170~80)、虚血侵襲に対して心臓を保護するsiRNAの使用によるPHD2のサイレンシング(Natarajan et al., 2006, Circ Res., 98(1):133~40)、虚血障害から心筋を保護する、一酸化炭素投与によるPHDの阻害(Chin et al., 2007, Proc Natl Acad Sci. U. S. A., 104(12):5109~14)、虚血に対する耐性を増強した脳の低酸素症(Bernaudin et al., 2002, J Cereb Blood Flow Metab., 22(4):393~403)が挙げられる。加えて、PHDの小分子インヒビタは、実験脳卒中モデルにおいて脳を保護する(Siddiq et al., 2005, J Biol Chem., 280(50):41732~43)。更に、HIF上方制御は、糖尿病マウスの心臓を保護することが示されているが、結果は全般により不良である(Natarajan et al., 2008, J Cardiovasc Pharmacol., 51(2):178~187)。組織保護効果は、パーカー病、レイノー病、及び先端チアノーゼにおいても観察され得る。

#### 【0011】

ミトコンドリア内のクレブス回路を介する好気性代謝に対する依存性の低下、及びPHD阻害によって産生された嫌気性糖分解に対する依存性の増加は、正常酸素圧下の組織において有利な効果を有し得る。PHD阻害は正常酸素圧下でHIFを高めることも示されていることに注意するのが重要である。よって、PHD阻害は、HIFによって開始された低酸素反応を伴う擬似低酸素症を生み出すが、組織酸素化状態は正常のままである。PHD阻害によってもたらされた代謝の変化も、糖尿病、肥満症及び関連疾患(併存疾患を含む)の治療パラダイムを提供することが予想できる。

#### 【0012】

全体に、PHD阻害によりもたらされた遺伝子発現変化の集合は、グルコース単位当たり発生するエネルギー量を低下させ、エネルギーバランスを維持するために身体がより多くの脂肪を燃やすよう刺激する。糖分解増加のメカニズムは、上記で検討されている。他の観測結果は、低酸素症の反応と、糖尿病及び肥満症の治療に有益であることが予想される効果とを結びつけている。よって、高地トレーニングは体脂肪を減らすことがよく知られている(Armellini et al., 1997, Horm Metab Res., 29(9):458~61)。低酸素症、及びデスフェリオキサミンなどの低酸素模倣物質は、脂肪細胞の分化を防ぐことが示されている(Lin et al., 2006, J Biol Chem., 281(41):30678~83、Carriere et al., 2004, J Biol Chem., 279(39):40462~69)。この影響は、正常酸素圧下に戻ったときに可逆性である。脂肪形成の初期段階におけるPHD活性の阻害は、新たな脂肪細胞の形成を阻害する(Floyd et al., 2007, J Cell Biochem., 101:1545~57)。低酸素症、塩化コバルト及びデスフェリオキサミンはHIFを増加させ、PPAR $\gamma$  2核ホルモン受容体転写を阻害した(Yun et al., 2002, Dev Cell., 2:331~41)。PPAR $\gamma$  2は脂肪細胞分化の重要な信号であるため、PHD阻害は、脂肪細胞分化を阻害すると予想され得る。これらの効果は、HIFで制御された遺伝子DEC1/Stral3によって介在されることが示されている(Yun et al., 前出)。

#### 【0013】

PHDの小分子インヒビタは、糖尿病及び肥満症の動物モデルにおいて有益な効果を有することが示されている(国際公開第2004/052284号、2004年6月24日

、同第2004/052285号、2004年6月24日)。マウスの食事由来肥満症におけるPHDインヒビタについて示された効果の中で、db/dbマウス及びZuckerfa/faラットモデルでは、血中グルコース濃度、腹部及び内臓脂肪層の両方における脂肪量、ヘモグロビンA1c、血漿中トリグリセリド、体重が低下し、並びにアドレノメデュリン及びレプチンの濃度増加など、確立された疾患バイオマーカーの変化をもたらしている。レプチンは既知のHIF標的遺伝子産物である(Grosfeld et al., 2002, J Biol Chem., 277(45):42953~57)。脂肪細胞における代謝に關与する遺伝子産物は、HIF依存型でPHD阻害によって制御されることが示されている(国際公開第2004/052285号、前出)。これらには、アポリポタンパク質A-IV、アシルCoAチオエステラーゼ、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ、及びインスリン様成長因子結合タンパク質(IGFBP)-1が挙げられる。

#### 【0014】

PHDインヒビタは、脈管形成、血管形成、及び動脈形成の刺激物質として治療に有用であることが予想される。これらのプロセスは、虚血及び/又は低酸素症状態にある組織への血流及び酸素化を確立又は回復する(Semenza et al., 2007, J Cell Biochem., 102:840~47、Semenza, 2007, Exp Physiol., 92(6):988~91)。身体的エクササイズは実験動物モデル及びヒトにおいてHIF-1及び血管内皮成長因子を増加させ(Gustafsson et al., 2001, Front Biosci., 6:D75~89)、その結果として、骨格筋内の血管の数が増えることが示されている。VEGFは、血管形成の主要な推進力である既知のHIF標的遺伝子産物である(Liu et al., 前出)。VEGF受容体活性化物質の様々な形態の投与が、血管形成の強力な刺激となるが、この可能性のある治療形態から生じる血管は漏れが多い。これは、酸素供給疾患の治療について、VEGFの潜在的有用性を制限するものと考えられる。単独の血管由来因子の発現増大は、機能的な脈管化には十分ではない可能性がある(Semenza, 2007、前出)。PHD阻害物質はこのような他の血管形成治療を上回る潜在的利点を提供するものであり、これはHIF依存型での複数の血管由来成長因子の制御された発現を刺激し、これには胎盤成長因子(PLGF)、アンジオポイエチン-1(ANGPT1)、アンジオポイエチン-2(ANGPT2)、血小板由来成長因子(PDGFB)(Carmeliet, 2004, J Intern Med., 255:538~61; Kelly et al., 2003, Circ Res., 93:1074~81)、及び間質細胞由来因子1(SDF-1)(Ceradini et al., 2004, Nat Med., 10(8):858~64)が挙げられるが、これらに限定されない。血管形成中のアンジオポイエチン-1の発現は、VEGF単独投与によって生じた血管とは対照的に、漏れ抵抗性の血管を生成する(Thurston et al., 1999, Science, 286:2511~14、Thurston et al., 2000, Nat Med., 6(4):460~3; Elson et al., 2001, Genes Dev., 15(19):2520~32)。間質細胞由来因子1(SDF-1)は、組織損傷部位に対し内皮前駆細胞を補充するプロセスに必須であることが示されている。SDF-1発現は、虚血組織に対するCXCR4陽性前駆細胞の接着、移動及び循環回帰を増加させた。更に、虚血組織におけるSDF-1の阻害、又は循環細胞に対するCXCR4の遮断は、損傷部位への前駆細胞補充を阻む(Ceradini et al., 2004、前出、Ceradini et al., 2005, Trends Cardiovasc Med., 15(2):57~63)。重要なのは、内皮前駆細胞の損傷部位への補充は、高齢のマウスでは減少し、これは、損傷部位でHIFを高める介入を行うことによって修正されることである(Chang et al., 2007, Circulation, 116(24):2818~29)。PHD阻害は、数々の血管形成作用の発現を増加させるだけでなく、血管形成プロセス全体にわたる発現の協調、及び虚血組織への内皮前駆細胞の補充を増加させる利点をもたらす。

10

20

30

40

50

## 【0015】

PHDインヒビタの血管形成促進治療としての有用性の根拠は、以下の観測結果によって提供されている。アデノウイルス介在のHIF過剰発現は、成体動物の非虚血組織において血管形成を誘発していることが示されており(Kelly et al., 2003, Circ Res., 93(11):1074~81)、HIFを高める治療(例えばPHD阻害など)が、血管形成を誘発することの根拠を提供している。胎盤成長因子(PLGF)は、HIF標的遺伝子でもあり、虚血組織における血管形成に重要な役割を果たしていることが示されている(Carmeliet, 2004, J Intern Med., 255(5):538~61、Luttun et al., 2002, Ann N Y Acad Sci., 979:80~93)。骨格筋において(Pajusola et al., 2005, FASEB J., 19(10):1365~7、Vincent et al., 2000, Circulation, 102:2255~61)、及び心筋において(Shyu et al., 2002, Cardiovasc Res., 54:576~83)、HIF過剰発現を介して、HIFを高める治療の強力な血管形成促進効果が示されている。HIF標的遺伝子SDF-1による、虚血心筋への内皮前駆細胞の補充についても示されている(Abbott et al., 2004, Circulation, 110(21):3300~05)。これらの発見は、PHDインヒビタが組織虚血、特に筋肉虚血の状況において、血管形成を刺激するのに有効となる、という一般概念を支持している。PHDインヒビタによって生じた治療的血管形成は、組織への血流を回復させるのに有用であり、よって、狭心症、心筋虚血及び心筋梗塞、末梢虚血疾患、跛行、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、並びに炎症性腸疾患を含むがこれらに限定されない疾患の治療に有用であることが予想される。

10

20

## 【0016】

PHD及びHIFは、損傷及び潰瘍の治療を含む組織修復及び再生において中心的役割を果たす。最近の研究では、高齢のマウスの損傷部位で、3種類のPHDすべての発現の増加と、その結果としてHIF蓄積の減少が示されている(Chang et al., 前出)。ここで、デスフェリオキサミン投与による高齢のマウスでのHIF上昇は、創傷治療の度合を、若いマウスで観察されるレベルにまで戻って高めた。同様に、糖尿病マウスモデルにおいて、HIFの上昇は、非糖尿病の同腹仔に比べて抑制されていた(Mace et al., 2007, Wound Repair Regen., 15(5):636~45)。塩化コバルト(低酸素症模倣物質)の局所投与、又は酸素依存性分解範囲を欠いているためHIFの常時活性型を提供するハツカネズミHIFの過剰発現は、創傷部位におけるHIFの増加、HIF標的遺伝子(VEGF、Nos2、及びHmox1など)の発現増加、並びに創傷治癒の加速をもたらした。PHD阻害の有益な効果は、皮膚に限定されず、PHDの小分子インヒビタは最近、大腸炎のマウスモデルに効果をもたらすことが示されている(Robinson et al., 2008, Gastroenterology, 134(1):145~55)。

30

## 【0017】

HIFの蓄積をもたらすPHD阻害は、少なくとも4つのメカニズムによる作用で、創傷の治癒加速及びより完全な治癒に寄与することが予想される：1)低酸素症及び/又は虚血により危機に曝された組織の保護、2)適切な血流をその部位に確立又は回復するための血管形成の刺激、3)創傷部位への内皮前駆細胞の補充、4)特に治癒及び再生を刺激する成長因子の放出の刺激。

40

## 【0018】

組換えヒト血小板増殖因子(PDGF)は、ベカブレリン(Regranex(商標))として市販されており、「皮下組織の中又はそれを超えて延び、十分な血液供給を有する下肢糖尿病神経障害性潰瘍の処置」として米国食品医薬品局により認可されている。ベカブレリンは糖尿病患者における創傷治癒を促進するのに有効であることが示されている(Steed, 2006, Plast Reconstr Surg., 117(7 Suppl):143S-149S、Nagai et al., 2002, Expe

50

rt Opin Biol Ther., 2(2):211~8)。PDGFはHIF遺伝子標的であるため(Schultz et al., 2006, Am J Physiol Heart Circ Physiol., 290(6):H2528~34、Yoshida et al., 2006, J Neurooncol., 76(1):13~21)、PHD阻害は、内因性PDGFの発現を増加させ、ベカプレルミン単独で産生されるのと同様又はより有益な効果を生み出すことが予想される。動物研究では、PDGFの局所適用により、損傷DNA、タンパク質、及びヒドロキシプロリンの量の増加がもたらされ、より厚い肉芽組織及び表皮組織が形成され、創傷部位の細胞再増殖が増加したことが示された。PDGFは新しい結合組織の形成を強化する局所的効果を発揮する。PHD阻害の有効性は、HIFによって介在される追加の組織保護と血管形成促進効果により、ベカプレルミンによって生成されるよりも大きいことが予想される。

10

#### 【0019】

PHDの阻害の有益な効果は、皮膚及び大腸の創傷治癒を促進するだけに留まらず、胃腸潰瘍、皮膚移植置換、熱傷、慢性創傷、及び凍傷などを含むがこれらに限定されないその他の組織損傷の治癒にも拡張されることが予想される。

#### 【0020】

体内の低酸素性適所には幹細胞及び前駆細胞が見出されており、低酸素症がその分化及び細胞の運命を制御していることが見出されている(Simon et al., 2008, Nat Rev Mol Cell Biol., 9:285~96)。よってPHDインヒビタは幹細胞及び前駆細胞を多能性状態に維持し、望ましい細胞種へ分化させるのに有用であり得る。幹細胞は、幹細胞集団の培養及び拡大に有用であり得、細胞を多能性状態に保持しながら、ホルモン及び他の因子を細胞に投与して分化及び細胞の運命に影響を与えることができる。

20

#### 【0021】

幹細胞及び前駆細胞による治療分野における、PHDインヒビタの更なる使用は、これら細胞を調整して体内への着床プロセスに耐えるようにし、身体に対する適切な反応を起こして、幹細胞及び前駆細胞の着床を生存可能なものにする、というPHDインヒビタの利用に関連する(Hu et al., 2008, J Thorac Cardiovasc Surg., 135(4):799~808)。より具体的には、PHDインヒビタは、幹細胞の同化を促進し、同化した後の幹細胞を維持するために適切な血液供給を招くことができる。この血管形成は、これらの細胞から身体他の部分へと放出されるホルモン及びその他の因子を運ぶ機能も果たす。

30

#### 【0022】

PHDインヒビタは、感染症の治療にも有用であり得る(Peyssonnaud et al., 2005, J Invest Dermatol., 115(7):1806~15、Peyssonnaud et al., 2008 J Invest Dermatol., 2008 Aug;128(8):1964~8)。HIFの増加は、食細胞及びケラチノサイトにおける感染症に対する内在的免疫反応を高めることが示されている。HIFが増加しているときの食細胞は、殺菌活性の増加、一酸化窒素産生の増加、及び抗菌ペプチドカテリシジンの表現の増加を示す。これらの効果も、熱傷による感染症の治療に有用である可能性がある。

40

#### 【0023】

HIFは骨の成長及び治癒にも関与していることが示されており(Pfander D et al., 2003 J Cell Sci., 116(Pt 9):1819~26、Wang et al., 2007 J Clin Invest., 117(6):1616~26)、よって、骨折の治癒又は予防に用いることができる。HIFは糖分解を刺激してエネルギーを供給することにより、低酸素環境における骨端軟骨細胞の細胞外マトリックスの合成を可能にする。HIFはまた、骨治癒プロセスにおいてVEGFの放出及び血管形成を推進する役割を果たす。成長中又は治癒中の骨の中に血管を成長させるのは、プロセスの律速段階であり得る。

50

## 【 0 0 2 4 】

プロリルヒドロキシラーゼ阻害活性を有する特定の小分子が、文献に記述されている。これらの小分子としては、限定するものではないが、特定のイミダゾ[1,2-a]ピリジン誘導体 (Warshakoon et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett., 16(21): 5598~601)、置換ピリジン誘導体 (Warshakoon et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett., 16(21): 5616~20)、特定のピラゾロピリジン (Warshakoon et al., 2006, Bioorg Med Chem Lett., 16(21): 5687~90)、特定の複素二環式N-置換グリシン誘導体 (国際公開第2007/103905号、2007年9月13日)、キノリン系化合物 (国際公開第2007/070359号、2007年6月21日)、特定のピリミジントリオンN-置換グリシン誘導体 (国際公開第2007/150011号、2007年12月27日)、置換アリアル又はヘテロアリアルアミド化合物 (米国特許第2007/0299086号、2007年12月27日)、及び置換4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド (国際公開第2009/117269号、2009年9月24日) が挙げられる。

10

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【 0 0 2 5 】

しかしながら、好ましい製薬学的特性を有する効力のあるプロリルヒドロキシラーゼモジュレーター の必要性が依然として存在する。特定のアミノキナゾリニル誘導体は、本発明の文脈において、プロリルヒドロキシラーゼ調整活性を有することが分かっている。

20

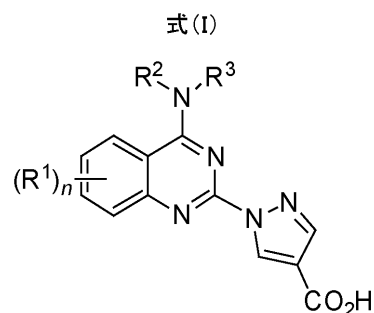
## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 2 6 】

本発明は、PHDの有用なインヒビタである化合物を目的とする。本発明の化合物は、式(I)の化合物、並びにそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を含む。

## 【 0 0 2 7 】

## 【化1】



30

式中、

nは0~3であり、

R<sup>1</sup>は独立してハロ、-O-R<sup>c</sup>、-C<sub>1-4</sub>アルキル、シクロヘキシル、場合により-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたフェニル、場合により-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたベンジル、及び-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>からなる群から選択されるメンバーであり、

40

R<sup>a</sup>はHでありかつR<sup>b</sup>は場合により-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたベンジルであり、あるいはR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

R<sup>c</sup>はシクロヘキシル、場合により1つ以上のR<sup>d</sup>メンバーで置換されたフェニルであり、

R<sup>d</sup>は独立して-H、ハロ、及び-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>2</sup>は独立して-H、及び-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

50

$R^3$ は独立して - H、場合により -  $OCH_3$ 又は -  $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ で置換された -  $C_{1-4}$ アルキル、シアノ、 -  $SO_2CH_3$ 、テトラヒドロピラン、 -  $(CH_2)_mC_{3-8}$ シクロアルキル、場合により1つ以上のハロ又は -  $C_{1-4}$ アルキルで置換された -  $(CH_2)_m$ フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

mは0又は1であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により - OH、シアノ、ハロ、 -  $N-C(O)C_{1-4}$ アルキル、及び -  $C_{1-4}$ アルキルで置換された4～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る。

【0028】

式(I)の化合物の異性体形態、及びこれらの医薬的に許容され得る塩は、本発明の範囲内に包含され、そのような異性体形態に対する本明細書での参照は、そのような異性体形態のうちの少なくとも1つを指すものとする。本発明の化合物は、例えば、単一の異性体形態で存在し得る一方、他の化合物は位置異性体混合物の形態で存在し得ることが、当業者には理解されよう。

【0029】

本発明は、式(I)の化合物の医薬的に許容され得る塩、式(I)の化合物の医薬的に許容され得るプロドラッグ、及び式(I)の化合物の医薬的に活性な代謝物にも関する。特定の好適な実施形態では、式(I)の化合物は、以下の詳細な説明において記載され、すなわち例示される化合物から選択される。

【0030】

更なる一般的な態様において、本発明は、それぞれが、(a)有効量の、式(I)の化合物、若しくは医薬的に許容され得る塩、医薬的に許容され得るプロドラッグ、又は医薬的に活性なそれらの代謝産物、及び(b)医薬的に許容され得る賦形剤、を含む医薬組成物に関する。

【0031】

別の一般的な態様において、本発明は、プロリルヒドロキシラーゼ活性によって介在される疾患、障害、若しくは医学的状态に罹患している、又はそれと診断された患者を治療する方法を対象とし、このような治療を必要とする患者に、有効量の、式(I)の化合物、又は医薬的に許容され得る塩、医薬的に許容され得るプロドラッグ、若しくはそれらの医薬的に活性な代謝産物を投与する工程を含む。

【0032】

本発明の方法の特定の好ましい実施形態において、疾患、障害、又は医学的状态は、貧血、血管疾患、代謝性疾患、及び創傷治癒から選択される。

【0033】

以下の詳細な説明及び本発明の実施によって、本発明の追加的实施形態、特徴及び利点が明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明は、以下の用語集及び実施例を含む、以下の発明を実施するための形態を参照することによって、より完全に理解されるであろう。簡潔さの目的で、本明細書に示す特許を包含する出版物の開示は引用することによって本明細書に組み入れられる。

【0035】

本明細書で用いられる用語「包含」、「含有」及び「含んでなる」を本明細書では幅広い非限定的意味で用いる。

【0036】

「アルキル」なる用語は、鎖中に1～12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基のことを指す。アルキル基の例としては、メチル(Me、これをまた構造的に記号「/」で表すこともあり得る)、エチル(Et)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル(tBu)、ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル並びに当業者の見地から及び本明細書に示

10

20

30

40

50

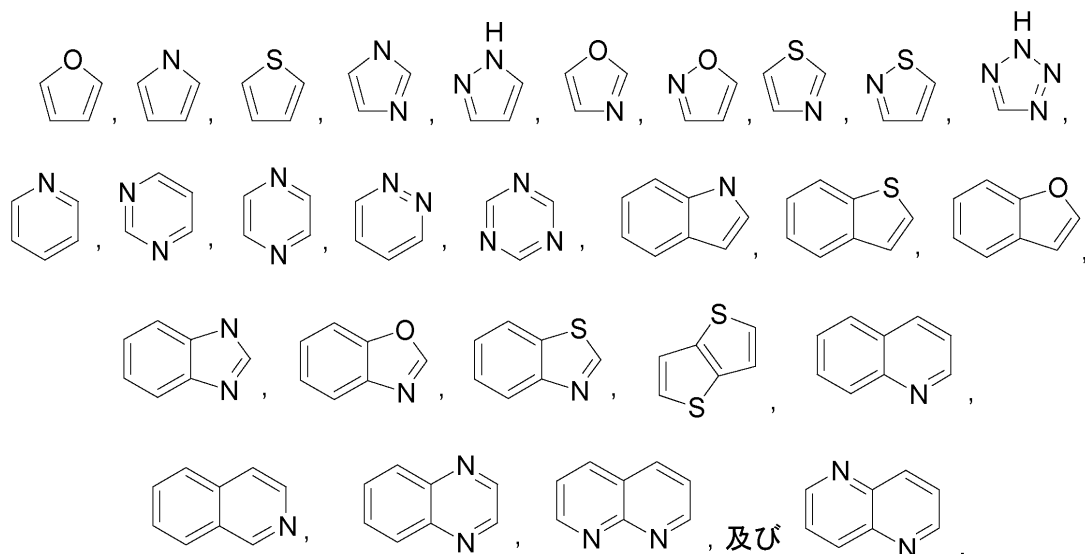




環式又は縮合多環式芳香族複素環（炭素原子から選択される環原子を有し、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を4個以下の数で有する環構造）を指す。ヘテロアリール基の具体例としては、適切な基が結合している下記の形態の基が挙げられる：

【0044】

【化4】



10

20

【0045】

当業者は、上記に記載又は説明されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリール基の種類が包括的なものではなく、これらの定義された用語の範囲内で更に他の種類の基も選択され得ることを認識するであろう。

【0046】

用語「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。用語「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ又はヨードを表す。

【0047】

用語「置換されている」は、特定の基又は部分が1個以上の置換基を持つことを意味する。用語「未置換の」は、特定の基が置換基を持たないことを意味する。用語「場合により置換されている」は、特定の基が、置換されていないか、あるいは1個以上の置換基により置換されていることを意味する。用語「置換されている」を使用して構造系を説明する場合、その置換が、その系上の結合価が許容するいずれかの位置に起こることを意味する。指定された部分又は基が、任意に置換されているか、又はいずれかの指定された置換基で置換されていると明確に記載されていない場合、このような部分又は基は、非置換であることが意図されると理解されたい。

30

【0048】

本明細書に示す式は、いずれもその構造式で表される構造を有する化合物ばかりでなく、特定の変形又は形態も表すことを意図する。特に、本明細書に示すいずれかの式で表される化合物は不斉中心を持つ可能性があり、したがって、異なる鏡像異性体形態で存在する可能性がある。一般式で表される化合物の光学異性体及び立体異性体並びにこれらの混合物のすべてが当該式の範囲内であると見なされる。このように、本明細書に示すいかなる式も、そのラセミ体、1つ以上の鏡像異性体形態、1つ以上のジアステレオ異性体形態、1つ以上のアトロプ異性体形態、及びこれらの混合物を表すことを意図する。その上、特定の構造物は、幾何異性体（すなわちシス及びトランス異性体）、互変異性体又はアトロプ異性体として存在し得る。更に、本明細書に示される任意の式は、このような化合物の水和物、溶媒和物、及び多形体、並びにこれらの混合物を包含することが意図される。

40

【0049】

更に、明細書中に示すすべての式は、こうした化合物の水和物、溶媒和物、及び多形体、並びにそれらの混合物を、これらの形態を明示せずとも指すものである。式（I）の特

50

定の化合物及び式 (I) の化合物の医薬的に許容され得る塩は、溶媒和物として得ることができる。溶媒和物としては、本発明の化合物と、1以上の溶媒との、溶液中での又は固体若しくは結晶体としてのいずれかでの相互作用又は複合体化によって形成された、溶媒和物が挙げられる。特定の実施形態では、溶媒は水であり、したがって溶媒和物は水和物である。更に、式 (I) の化合物の特定の結晶体又は式 (I) の化合物の医薬的に許容され得る塩は共結晶として得ることができる。本発明の特定の実施形態では、式 (I) の化合物は結晶体として得られた。他の実施形態では、式 (I) の化合物の結晶形態は本質的に立方体であった。他の実施形態では、式 (I) の化合物の医薬的に許容され得る塩が結晶体として得られた。更なる他の実施形態では、式 (I) の化合物は複数の多形体の1つとして、結晶体の混合物として、多形体として、又は非晶質体として得られた。他の実施形態では、式 (I) の化合物は、溶液中、1以上の結晶体及び/又は多形体の間で転換された。

10

#### 【0050】

より簡潔な説明を提供するために、本発明に提供されるいくつかの量的表現は、用語「約」により修飾されていない。用語「約」が明示的に使用されているか否かによらず、本明細書に記載されているすべての数量は、実際の所定値を示すことを意図しており、更にまた、そのような所定値の近似が、一般的な当業者によって妥当に推論され得ることを意味している。これには、そのような所定値の実験及び/又は測定条件に応じた等価値又は近似値が含まれる。収率をパーセントとして示す場合にはいつでも、そのような収率は、個々の化学量論的条件下で得ることが可能な当該物質の最大量を基準にして、当該収率が得られた時の当該物質の質量を指す。パーセントとして示す濃度は、別途指定のない限り、質量比を指す。

20

#### 【0051】

本明細書で化学物質に言及する場合、これは (a) 実際に示す形態の化学物質、及び (b) 当該化合物を命名する時にそれが存在すると考えられる媒質中で化学物質が取る形態のいずれかのうちのいずれか1つに言及することを表す。例えば、本明細書で  $R-COOH$  のような化合物に言及する場合、これは、例えば  $R-COOH$  (固体)、 $R-COOH$  (溶液) 及び  $R-COO^-$  (溶液) のうちのいずれか1つに言及することを包含する。この例において、 $R-COOH$  (固体) は、例えば錠剤又は他のある種の固体状の医薬組成物又は製剤などの中に存在し得る固体化合物を指す。 $R-COOH$  (溶液) は溶媒中で解離していない形態の当該化合物を指し、そして  $R-COO^-$  (溶液) は溶媒中で解離している形態の当該化合物、例えばそのような解離が  $R-COOH$  に由来するか、その塩に由来するか、あるいは想定される媒質中で解離した際に  $R-COO^-$  をもたらす他のいずれかの物質に由来するかにかかわらず、水性環境中で解離した形態の当該化合物などを指す。別の例として、「ある物質を式  $R-COOH$  で表される化合物に接触させる」などの表現は、そのような接触を起こさせる媒質中に存在する形態の化合物  $R-COOH$  にその物質を接触させることを指す。また別の例として、「ある物質を式  $R-COOH$  で表される化合物と反応させる」などのような表現は、(a) そのような反応が起こる媒体中において存在する、その化学的に該当する形態の物質が、(b) そのような反応が起こる媒体中において存在する、化合物  $R-COOH$  の化学的に該当する形態と、反応を起こすことを指す。これに関して、そのような物質が例えば水性環境中に存在する場合、化合物  $R-COOH$  も同じ媒質中に存在することでその物質が  $R-COOH_{(aq)}$  及び/又は  $R-COO^-_{(aq)}$  (ここで、下つき文字「(aq)」は化学及び生化学における通常の意味に従って「水性」を表す) などのような種に接触すると理解する。このような命名の一例としてカルボン酸官能基を選択したが、しかしながら、この選択は限定を意図するものでなく、単に例示である。同様の例を他の官能基に関しても示すことができると理解され、そのような官能基には、これらに限定されるものではないが、ヒドロキシル、塩基性窒素メンバー、例えばアミン中の窒素メンバー、及び当該化合物を含有している媒質中で公知の様式に従って相互作用又は変換を起こす他の基のいずれも含まれる。そのような相互作用及び変換には、これらに限定されるものではないが、解離、結合、互変異性、加溶媒分解 (加水分解を包含)

30

40

50

、溶媒和（水和を包含）、プロトン化及び脱プロトンが含まれる。

#### 【0052】

別の実施形態では、明確に両性イオンの形態で命名されていなくとも、両性イオンを形成することが知られる化合物は、参照により本明細書にその両性イオン性化合物が包含される。両性イオン及びその同義語の両性イオン性化合物などの用語は、よく知られ定義された科学的な名前の標準的な集合の一部である、IUPACにより承認された標準的な名前である。この点で、両性イオンという名称は、生物学に関連する化学物質（Chemical Entities of Biological Interest (CHEBI)）の分子辞書（the dictionary of molecular entities）により、識別名称CHEBI:27369として指定されている。一般的によく知られているように、両性イオン又は両性イオン性化合物は正反対の符号の形式的な単位荷電を持つ中性化合物である。これらの化合物は「分子内塩」という用語で呼ばれる場合もある。これらの化合物を「双極性イオン」と呼ぶ文献もあるが、この用語は他の文献では誤った名称とされている。具体例として、アミノエタン酸（アミノ酸のグリシン）は、式、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ を有し、いくつかの媒体（この場合には中性媒体）中では両性イオンの形態、 $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ で存在する。公知であり、意味の確立されている用語、両性イオン、両性イオン性化合物、内塩、及び双極イオンは、本発明の範囲内にあり、いかなる場合においても当技術分野で通常の技能を有する当業者により理解され得る。当業者により理解され得る、それぞれの及びすべての実施形態を指定する必要性は無いため、本発明の化合物に付随する両性イオン化合物の構造は本明細書には示されない。しかしながら、それらは本発明の実施形態の一部である。所与の化合物を様々な形態に導く、所与の媒質中での相互作用及び変換は、いかなる当業者にも周知であることから、所与のこの件についての更なる例は本明細書には提供されない。

#### 【0053】

また、本明細書に示すいかなる式も当該化合物の非標識形態ばかりでなく同位体標識付き形態も表すことを意図する。同位体標識化合物は、1個以上の原子が、選択される原子質量又は質量数を有する原子に置き換わっていることを除き、本明細書に示す式で表される構造を有する。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えばそれぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{125}\text{I}$ が挙げられる。このような同位体標識化合物は、代謝研究（好適には $^{14}\text{C}$ を用いた）、反応速度論研究（例えば $^2\text{H}$ 又は $^3\text{H}$ を用いた）、検出若しくは造影技術（陽電子放出断層撮影（PET）又は単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）など）（薬剤又は基質組織分布検定を含む）、又は患者の放射線治療で用いるに有用である。特に、 $^{18}\text{F}$ 又は $^{11}\text{C}$ 標識付き化合物がPET又はSPECT検定に特別に好適であり得る。更に、重質同位体、例えば重水素（すなわち、 $^2\text{H}$ ）などによる置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば生体内半減期が長くなるか又は必要な投薬量が少なくなるなどして結果として特定の治療的利点を得られることもある。本発明の同位体標識化合物及びこれらのプロドラッグは、一般に、本スキーム又は本実施例に開示する手順を実施し、容易に入手可能な同位体標識試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて以下に記述する調製を行うことで調製できる。

#### 【0054】

置換基用語に関する1番目の例として、置換基 $S^1_{\text{example}}$ が $S_1$ 及び $S_2$ のうちの一方でありかつ置換基 $S^2_{\text{example}}$ が $S_3$ 及び $S_4$ のうちの一方である場合、そのような割り当ては $S^1_{\text{example}}$ が $S_1$ でありかつ $S^2_{\text{example}}$ が $S_3$ である、 $S^1_{\text{example}}$ が $S_1$ でありかつ $S^2_{\text{example}}$ が $S_4$ である、 $S^1_{\text{example}}$ が $S_2$ でありかつ $S^2_{\text{example}}$ が $S_3$ である、 $S^1_{\text{example}}$ が $S_2$ でありかつ $S^2_{\text{example}}$ が $S_4$ であるものの選択及びこのような選択のうちの各々に相当する選択に従って示される、本発明の実施形態を指す。したがって、本明細書では、より短い用語「 $S^1_{\text{example}}$ が $S_1$ 及び $S_2$ のうちの1つでありかつ $S^2_{\text{example}}$ が $S_3$ 及び $S_4$ のうちの1つである」を簡潔さの目的で用いるが、限定として用いるものではない。この上に一

般的表現で記述した置換基用語に関する 1 番目の例は、本明細書に記述するいろいろな置換基の割り当てを例示することを意味する。本明細書において示される置換基に対する前述の取り決めは、適用可能な場合には、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び  $R^d$  などのメンバー、並びに本明細書で使用される他のすべての置換基の記号にまで拡張されるものである。

#### 【0055】

その上、いずれかのメンバー又は置換基に関して 2 個以上の割り当てを示す場合、本発明の実施形態は、独立して用いられる、記載のものなどの群分け及びこれらの相当物から得られ得る様々な群分けを包含する。置換基用語に関する 2 番目の例として、置換基  $S_{\text{example}}$  が  $S_1$ 、 $S_2$  及び  $S_3$  のうちの 1 つであると本明細書で記述する場合、このリストは  $S_{\text{example}}$  が  $S_1$  である、 $S_{\text{example}}$  が  $S_2$  である、 $S_{\text{example}}$  が  $S_3$  である、 $S_{\text{example}}$  が  $S_1$  及び  $S_2$  のうちの 1 つである、 $S_{\text{example}}$  が  $S_1$  及び  $S_3$  のうちの 1 つである、 $S_{\text{example}}$  が  $S_2$  及び  $S_3$  のうちの 1 つである、 $S_{\text{example}}$  が  $S_1$ 、 $S_2$  及び  $S_3$  のうちの 1 つである、そして  $S_{\text{example}}$  がそのような選択の中の各々に相当する選択のいずれかである、本発明の実施形態を指す。より短い用語「 $S_{\text{example}}$  が  $S_1$ 、 $S_2$  及び  $S_3$  のうちの 1 つである」を本明細書ではしたがって簡潔さの目的で用いるが、限定として用いるものではない。上記に一般的表現で述べた置換基の用語に関する第 2 の例は、本明細書に記載される様々な置換基の指定を例示するためのものである。本明細書において示される置換基に対する前述の取り決めは、適用可能な場合には、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び  $R^d$  などのメンバー、並びに本明細書で使用される他のすべての置換基の記号にまで拡張されるものである。

#### 【0056】

用語「 $C_{i \sim j}$ 」(ここで、 $j > i$ )を本明細書である種類の置換基に適用する場合、これは  $i$  から  $j$  ( $i$  及び  $j$  を包含)までの炭素メンバーの数の各々及びすべてが独立して実現される本発明の実施形態を指すことを意味する。例として、用語  $C_{1 \sim 3}$  は独立して 1 個の炭素メンバー ( $C_1$ ) 有する実施形態、2 個の炭素メンバー ( $C_2$ ) 有する実施形態及び 3 個の炭素メンバー ( $C_3$ ) を有する実施形態を指す。

#### 【0057】

用語  $C_{n \sim m}$  アルキルは、直鎖であるか、あるいは分枝しているかにかかわらず、鎖中の炭素メンバーの総数  $N$  が  $n \leq N \leq m$  (ここで、 $m > n$ ) を満足させる脂肪鎖を指す。

#### 【0058】

本明細書に示すいかなる二置換も、原子の 1 つ以上が置換可能である場合には、様々な結合可能性を包含することを意味する。例えば二置換基 -  $A - B -$  (ただし、 $A \neq B$ ) と言う場合、本明細書では、 $A$  が第 1 の置換員と結合しており、 $B$  が第 2 の置換員と結合しているような二置換基を指し、更に、 $A$  が第 2 の置換員と結合しており、 $B$  が第 1 の置換員と結合しているような二置換基も指すものである。

#### 【0059】

上記に述べた指定及び命名法に関する解釈に従えば、所定の組み合わせに具体的に言及することは化学的に意味があり、特に記載のない限り、こうした組み合わせの各実施形態に独立して言及するもの、更に、具体的に言及されているこのような組み合わせのサブセットの可能な実施形態のそれぞれ及びすべてに言及するものとして理解される。

#### 【0060】

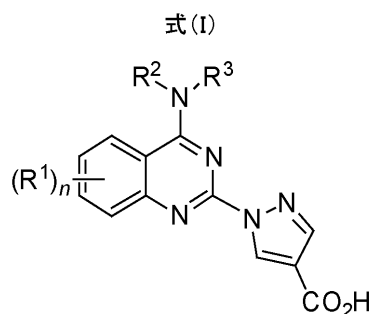
化学的描写は、記載のものなどの配向を有する化合物部分を描写することが意図されている。

#### 【0061】

本発明は、式 (I) の化合物の使用、

#### 【0062】

## 【化 5】



10

並びにプロリルヒドロキシラーゼ酵素の調節に関連した障害を有する患者（ヒト又は他の哺乳類）を治療するための、式（I）の化合物及びその化合物を含有する医薬組成物の使用を包含する。本発明はまた、そのような化合物、その医薬組成物、医薬的に許容され得る塩、医薬的に許容され得るプロドラッグ、及び医薬的に活性な代謝産物の製造方法も含む。

## 【0063】

式（I）で表される本発明の化合物において、 $n$ は0～3であり、 $R^1$ は独立してプロモ、クロロ、フルオロ、メチル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、フェニル、2-メチルフェニル、ベンジル、フェノキシ、4-クロロフェノキシ、2, 6-ジメチル-フェノキシ、ピペリジニル、及び（2, 6-ジメチルベンジル）アミノである。

20

## 【0064】

更に好ましい実施形態では、 $n$ は1である。

## 【0065】

更に好ましい実施形態では、 $n$ は2である。

## 【0066】

更に好ましい実施形態では、 $n$ は3である。

## 【0067】

更に好ましい実施形態では、 $R^a$ は-Hでありかつ $R^b$ は2, 6-ジメチルベンジルである。

30

## 【0068】

更に好ましい実施形態では、 $R^a$ 及び $R^b$ は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し得る。

## 【0069】

更に好ましい実施形態では、 $R^c$ はフェニル、シクロヘキシル、4-クロロフェニル、又は2, 6-ジメチル-フェニルであり得る。

## 【0070】

更に好ましい実施形態では、 $R^d$ は独立して-H、クロロ、及び- $CH_3$ であり得る。

## 【0071】

更に好ましい実施形態では、 $R^2$ は-Hでありかつ $R^3$ は独立して-H、シアノ、メチル、エチル、プロピル、tertブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロピラニル、シクロヘキシルメチル、フェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジメチルベンジル、及び- $SO_2CH_3$ であり得る。

40

## 【0072】

更に好ましい実施形態では、 $R^2$ はメチル、エチル、プロピル、又はブチルであり得る。

## 【0073】

更に好ましい実施形態では、 $R^3$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、tertブチル、2-メトキシエチル、2-メトキシ-1-メチル-エチル又はジエチルアミノ-エチルであり得る。

50

## 【 0 0 7 4 】

更に好ましい実施形態では、 $R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合している窒素と共にピロリジン、ピペリジン、4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン、チオモルホリン、4 - ヒドロキシピペリジン、モルホリン、4 - アセトアミドピペリジン、4 - シアノピペリジン、4 - フルオロピペリジン、アゼパン、又は4 - イソプロピルピペリジンを形成し得る。

## 【 0 0 7 5 】

特定の好ましい実施形態では、式 ( I ) の化合物は、次のものからなる群から選択される化合物、並びにその医薬的に許容され得る塩である。

## 【 0 0 7 6 】

## 【 表 1 - 1 】

実施例	化学名
1	1-[4-アミノ-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
2	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-メチルアミノキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
3	1-[4-ジメチルアミノ-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
4	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-ピペリジン-1-イルキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
5	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-ピロリジン-1-イルキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
6	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-フェニルアミノキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
7	1-[4-(2-クロロフェニルアミノ)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
8	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-プロピルアミノキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
9	(rac)-1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
10	1-[4-(2-ジエチルアミノエチルアミノ)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
11	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-4-ジブチルアミノ-7-フルオロキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
12	1-[6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-4-ジプロピルアミノ-7-フルオロキナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
13	1-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
14	1-((4-シクロプロピルアミノ)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
15	1-((4-シクロプロピルメチルアミノ)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
16	1-(6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
17	1-(6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
18	1-(6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
19	1-(6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
20	1-(6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
21	1-(4-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
22	1-(6-シクロヘキシル-4-メチルアミノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
23	1-[6-シクロヘキシル-4-(2, 6-ジメチルベンジルアミノ)キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
24	1-(4-アミノ-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
25	1-(6-シクロヘキシル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
26	1-(6-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
27	1-(6-シクロヘキシル-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
28	1-(6-シクロヘキシル-4-(フェニルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
29	1-(4-((2-クロロフェニル)アミノ)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
30	1-(4-(4-シアノピペリジン-1-イル)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
31	1-(6-シクロヘキシル-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
32	1-(6-シクロヘキシル-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
33	1-(6-シクロヘキシル-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;

## 【 0 0 7 7 】

10

20

30

【表 1 - 2】

(上記表の続き)

実施例	化学名
34	1-(6-シクロヘキシル-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
35	1-(4-シアナミド-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
36	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
37	1-(4-(アゼパン-1-イル)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
38	1-(6-シクロヘキシル-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
39	1-(6-シクロヘキシル-4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
40	1-(6-シクロヘキシル-4-(メチルスルホンアミド)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
41	1-(4-(ジメチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
42	1-(4-(エチル(メチル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
43	1-(6-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
44	1-(6-フェニル-4-(フェニルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
45	1-(6-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
46	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
47	1-(4-((2-クロロフェニル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
48	1-(4-(アゼパン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
49	1-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
50	1-(4-シアナミド-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
51	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
52	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
53	1-(4-アミノ-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
54	1-(6-フェニル-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
55	1-(4-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
56	1-(6-フェニル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
57	1-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
58	1-(4-モルホリノ-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
59	1-(4-(4-シアロピペリジン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
60	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
61	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
62	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
63	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
64	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
65	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(4-シアロピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
66	1-(4-(アゼパン-1-イル)-6-(4-クロロフェノキシ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;

10

20

【 0 0 7 8 】

## 【表 1 - 3】

(上記表の続き)

実施例	化学名
67	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
68	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
69	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(フェニルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
70	1-(4-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-6-(4-クロロフェノキシ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
71	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
72	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-6-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
73	1-(6-フェノキシ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
74	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
75	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
76	1-(6-フェノキシ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
77	1-(4-(ジメチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
78	1-(7-フェノキシ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
79	1-(7-フェノキシ-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
80	1-(4-(ジメチルアミノ)-7-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
81	1-(7-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
82	1-(7-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
83	1-(4-(ジエチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
84	1-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
85	1-(4-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
86	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
87	1-(4-(アゼパン-1-イル)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
88	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
89	1-(4-モルホリノ-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
90	1-(7-フェノキシ-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
91	1-(4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
92	1-(4-(ジブチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
93	1-(4-(ジプロピルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
94	1-(4-(エチル(メチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
95	1-(4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
96	1-(7-ブromo-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
97	1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
98	1-(4-((シクロプロピルメチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;
99	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

10

20

【 0 0 7 9 】





## 【表 2 - 3】

10

20

## 【表 2 - 4】

30

40

## 【0083】

本発明は、また、式(I)の化合物の医薬的に許容され得る塩、好適にはこの上に記述した化合物及び本明細書に例示する具体的な化合物の医薬的に許容され得る塩、及びこのような塩を用いた治療方法も包含する。

## 【0084】

「医薬的に許容され得る塩」は、無毒で、生物学的に許容されるかあるいは他の様式で当該患者に投与するのに生物学的に適した、式(I)の化合物の遊離酸若しくは塩基の塩を意味することを意図する。概略は、G. S. Paulekuhn et al., 「Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database」, J. Med. Chem., 2007, 50: 6665~72, S. M. Berge et al., 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1~19、及び Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. を参照されたい。医薬的に許容され得る塩の例は、薬理学的に効果があり、過度の毒性、刺激又はアレルギー反応を起こすことなく患者の組織に接触させるのに適したものである。式(I)の化合物は十分に酸性の基、十分に塩基性の基又は両方の種類の官能基を持つ可能性があり、したがっていろいろな無機若しくは有機塩基並びに無機及び有機酸と反応して医薬的に許容され得る塩を生じ得る。

## 【0085】

医薬的に許容され得る塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩及びマンデル酸塩が挙げられる。

## 【0086】

式(I)の化合物が塩基性窒素を含有する場合、当該技術分野で利用可能な適切な方法のいずれか、例えば遊離塩基を無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、燐酸などで、又は有機酸、例えば酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、こはく酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、しゅう酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸若しくはガラクトン酸など、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸、例えばマンデル酸、クエン酸若しくは酒石酸、アミノ酸、例えばアスパラギン酸、グルタル酸若しくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸若しくは桂皮酸、スルホン酸、例えばラウリルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、本明細書に例として示した酸などの酸の適合し得る任意の混合物並びに当該技術分野の技術の通常のレベルに照らして相当物又は許容される代替物であると見なされる他の酸及びこれらの混合物のいずれかで処理する方法などで、所望の医薬的に許容され得る塩を調製することができる。

## 【0087】

式(I)の化合物が酸、例えばカルボン酸又はスルホン酸である場合、適切な方法のい

ずれか、例えば遊離酸を無機又は有機塩基、例えばアミン（第一級、第二級又は第三級）、アルカリ金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の水酸化物、本明細書に例として示した塩基などの塩基の適合し得る任意の混合物並びに当該技術分野の技術の通常のレベルに照らして相当物又は許容できる代替物であると見なされる他の塩基及びこれらの混合物のいずれかで処理する方法で、所望の医薬的に許容され得る塩を調製することができる。好適な塩の具体例としては、アミノ酸、例えばN-メチル-D-グルカミン、リジン、コリン、グリシン及びアルギニンなど、アンモニア、炭酸塩、重炭酸塩、第一級、第二級及び第三級アミン及び環式アミン、例えばトロメタミン、ベンジルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどから生じさせた有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから生じさせた無機塩が挙げられる。

10

## 【0088】

代表的なプロドラッグとしては、式(I)の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基とアミド又はエステル結合で共有結合した、アミノ酸残基を有する化合物又はアミノ酸残基が2つ以上（例えば2、3又は4）のポリペプチド鎖を有する化合物が挙げられる。アミノ酸残基の例としては、天然に存在する20種類のアミノ酸（一般に3文字の記号で表される）、並びに4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、-アラニン、-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンが挙げられる。

## 【0089】

20

更なる種類のプロドラッグを、例えば式(I)の構造物の遊離カルボキシル基をアミド又はアルキルエステルとして誘導体化することによって製造することも可能である。アミドの例としては、アンモニア、第一級 $C_{1-6}$ アルキルアミン及び第二級ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミンから生成したアミドが挙げられる。第二級アミンとしては、5員若しくは6員のヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環部分が挙げられる。アミドの例としては、アンモニア、 $C_{1-3}$ アルキル第一級アミン及びジ( $C_{1-2}$ アルキル)アミンから生じさせたアミドが挙げられる。本発明の典型的なエステルとしては、 $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-7}$ シクロアルキル、フェニル及びフェニル( $C_{1-6}$ アルキル)エステルが挙げられる。好適なエステルとしてはメチルエステルが挙げられる。プロドラッグはまた、Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115 ~ 130に概説されるものなどの手順の後、ヘミスクシネート、リン酸エステル、ジメチルアミノアセテート、及びホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含む基を使用して、遊離ヒドロキシ基を誘導体化しても調製できる。ヒドロキシ及びアミノ基のカルバメート誘導体からも、プロドラッグを生成することができる。また、ヒドロキシ基のカーボネート誘導体、スルホン酸エステル及び硫酸エステルもプロドラッグをもたらし得る。また、ヒドロキシ基に(アシルオキシ)メチル及び(アシルオキシ)エチルエーテル(このアシル基はアルキルエステルであってもよく、場合により1個以上のエーテル、アミン又はカルボン酸官能基で置換されていてもよい、あるいはアシル基は上記の如きアミノ酸エステルである)として誘導体化を受けさせることもプロドラッグを生じさせるのに有効である。この種のプロドラッグは、Robinson et al., J. Med. Chem. 1996, 39(1), 10 ~ 18に記述されているように調製することができる。遊離アミンは、アミド、スルホンアミド、又はホスホンアミドとして誘導体化させることもできる。そのようなプロドラッグ部分のすべてにエーテル、アミン及びカルボン酸官能性に関与する基が組み込まれている可能性がある。

30

40

## 【0090】

本発明は、また、本発明の方法で用いることができる、式(I)の化合物の医薬的に活性な代謝産物にも関する。「医薬的に活性な代謝産物」は、式(I)の化合物又はこの塩が体内で代謝を受けることで生じた、薬理学的に有効な生成物を意味する。化合物のプロドラッグ及び活性のある代謝産物は、当該技術分野で公知又は利用可能な常規技術を用いて求めることができる。例えば、Bertolini et al., J. Med. Ch

50

em. 1997, 40, 2011~2016; Shan et al., J Pharm Sci. 1997, 86(7), 765~767; Bagsshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220~230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224~331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 並びに Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991) を参照されたい。

【0091】

10

本発明の式(I)の化合物並びにこの医薬的に許容され得る塩、医薬的に許容され得るプロドラッグ、及び医薬的に活性な代謝産物は、本発明の方法においてPHDのモジュレーターとして有用である。「モジュレーター」は、インヒビタ及び活性化物質の両方を含み、ここにおいて「インヒビタ」はPHDの発現又は活性を減少、阻止、不活性化、減感、又は下方調節する化合物を指し、「活性化物質」はPHDの発現又は活性を増加、活性化、促進、増感、又は上方調節する化合物を指す。

【0092】

本明細書で用いられる用語「治療」又は「治療する」は、プロリルヒドロキシラーゼの活性を調節することによって治療的又は予防的な利益をもたらす目的で本発明の活性薬剤又は組成物を患者に投与することを指すことを意図する。治療は、PHD活性の調節により介在される疾患、障害又は状態あるいはそのような疾患、障害又は状態の1つ以上の症状を逆転すること、改善すること、緩和すること、進行を阻止すること、重症度を軽減すること、又は予防することを含む。用語「患者」とは、ヒトなどの、このような治療を必要とする哺乳類患者を指す。

20

【0093】

したがって、本発明は、例えば貧血、血管疾患、代謝性疾患、及び創傷治癒などの、プロリルヒドロキシラーゼによって介在される疾患、障害、又は状態が診断された、あるいはそれらに苦しむ患者を治療するために、本明細書に記述されている化合物を用いる方法に関連する。症状又は疾患状態は、「病状、障害又は疾患」の範囲内に包含されることを意図する。

30

【0094】

本明細書で使用される用語「低酸素症」又は「低酸素性障害」は、血中又は組織及び臓器に供給される酸素濃度が不十分である状態を指す。低酸素性障害は、様々なメカニズムによって起こる可能性があり、これには酸素を運搬する血液の能力が不十分な場合(すなわち貧血)、心不全又は血管及び/若しくは動脈の遮断によって組織及び/若しくは臓器への血流が不十分な場合(すなわち虚血)、気圧低下がある場合(すなわち高標高の場所での高山病)、あるいは、機能不全細胞が酸素を適切に利用できない場合(すなわち組織毒性状態)が挙げられる。したがって、本発明は、貧血、心不全、冠状動脈疾患、血栓塞栓症、脳卒中、狭心症及び同様疾患などの様々な低酸素症状態の治療に有用であることが、当業者には容易に認識されるであろう。

40

【0095】

好ましい実施形態では、本発明の分子は、慢性腎臓疾患、多発性嚢胞腎、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、骨髄移植貧血、チャグ-ストラウス症候群、ダイヤモンドブラックファン貧血、ファンconi貧血、フェルティ症候群、移植片対宿主病、造血性幹細胞移植、溶血性尿毒症症候群、骨髄異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄線維症、汎血球減少症、真性赤血球無形成症、シェーンライン-ヘノッホ紫斑病、芽球増加を伴う不応性貧血、関節リウマチ、シュバハマン症候群、鎌状赤血球症、重症型サラセミア、軽症型サラセミア、血小板減少性紫斑病、手術を受ける貧血患者若しくは非貧血患者、外傷を伴う又は外傷に従属して起こる貧血、鉄芽球性貧血、他の処置(HIV処置のための逆転写酵素インヒビタ、コルチコステロイドホルモン、環状シスプラチン又は非

50

シスプラチン含有の化学療法剤、ビンカルカロイド、有糸分裂インヒビタ、トポイソメラーゼⅡインヒビタ、アントラサイクリン、アルキル化薬)に従属して起こる貧血、特に炎症、加齢、及び/若しくは慢性疾患に従属して起こる貧血に関連する貧血状態の処置を含む、貧血の処置又は予防に有用である。PHD阻害は、慢性疲労、蒼白及びめまいを含む、貧血症状の治療にも用いることができる。

【0096】

別の好ましい実施形態では、本発明の分子は、糖尿病及び肥満症を含むがこれらに限定されない代謝性障害の疾患の治療及び予防に有用である。別の好ましい実施形態では、本発明の分子は、血管疾患の治療又は予防に有用である。これには、血管形成、脈管形成及び動脈形成にあたって血管形成促進メディエーターを必要とする疾患に関連する、低酸素症又は創傷治療が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0097】

本発明による治療方法では、このような疾患、障害又は状態に罹患しているか、あるいはそうであると診断された患者に、本発明による薬剤を有効量投与する。「有効量」とは、対象の疾病、疾患又は状態を治療する必要のある患者において、望ましい治療的又は予防的効果を一般的にもたらすのに十分な量又は投与量を意味する。本発明の化合物の有効量若しくは用量を常法、例えばモデリング、用量漸増試験又は臨床試験など、及び常規要因、例えば投与様式若しくは経路又は薬剤送達など、化合物の薬物動態、病気、障害又は疾患の重症度及び過程、患者が以前又は現在受けている治療、患者の健康状態及び薬剤に対する反応、及び治療を施す医者の判断などを考慮に入れることで確定することができる。例えば、化合物の用量は、患者の体重1kg当たり約0.001~約200mg/日、好適には約0.05~100mg/kg/日、又は1回又は投薬単位を分割(例えばBID、TID、QID)して約1~35mg/kg/日の範囲である。例えば、70kgの人の場合の適切な投薬量は、約0.05から約7g/日又は約0.2から約2.5g/日の範囲である。

20

【0098】

患者の疾病、疾患又は状態が改善したならば、投与量を予防的処置又は維持処置に適した量に調整してもよい。例えば、症状に応じ、投与の量若しくは頻度又はその両方を、所望の治療若しくは予防効果が維持される度合にまで減少させてもよい。無論、症状が適切なレベルまで改善された場合は、治療を止めてもよい。しかし、何らかの症状が再発した際には、患者に長期的に断続的治療を受けさせる必要がある。

30

【0099】

加えて、本発明の薬剤を追加の有効成分と組み合わせ、上記状態の治療に用いることも可能である。式(I)の薬剤とは別に、又は追加の有効成分として本発明による医薬組成物に含有させて、追加の化合物を同時投与することができる。例示的な実施形態では、追加の活性成分は、PHD酵素によって介在される状態、障害、若しくは疾患の治療に有効であることが知られているか又は見出されている成分、あるいは別のPHDモジュレータなどの、特定の状態、障害、若しくは疾患に関連する別の標的に対して有効な成分である。そのような組み合わせを用いると効力が向上する(例えば本発明による化合物が示す効力又は効果を高める化合物を組み合わせることなどで)か、1種以上の副作用を軽減させるか、あるいは本発明による化合物の必要量を減少させることができる。

40

【0100】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を単独で、又は1つ以上の他の有効成分と一緒に用いて処方する。本発明の医薬組成物は、(a)有効量の式(I)の化合物、又は医薬的に許容され得る塩、医薬的に許容され得るプロドラッグ、若しくは医薬的に活性なそれらの代謝産物、及び(b)医薬的に許容される賦形剤を含む。

【0101】

「医薬的に許容され得る賦形剤」は、薬理学的組成物に添加され又は本発明の化合物の投与を容易にする賦形剤、担体又は希釈剤として用いられ、組成物と適合し得る、無毒であるか、生物学的に許容されるかあるいは患者に投与するにあたって生物学的に適した物

50

質、例えば不活性な物質などを指す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種糖類及び各種デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油及びポリエチレングリコールが挙げられる。

#### 【0102】

本発明の化合物を1投与単位以上で含有する医薬組成物の送達形態物の調製は、適切な医薬賦形剤を用いかつ当業者に現在又は将来公知であるか、あるいは利用可能になるであろう配合技術を用いて実施可能である。本発明の方法では、そのような組成物を経口、非経口、直腸、局所又は眼経路などで、あるいは吸入によって投与してもよい。

#### 【0103】

このような製剤の形態は、錠剤、カプセル、小袋、糖衣錠、粉末、顆粒、トローチ剤、再構成用粉末、液状製剤又は座薬であってもよい。好ましくは、本組成物は、静脈内輸液、局所投与又は経口投与用に製剤化される。本発明の使用形態としては、PHDインヒビタの局所投与が好ましく、特に虚血になった又は虚血のままの組織への局所投与が好ましい。これは、専用のカテーテル、血管形成バルーン、又はステント配置バルーンを介して達成され得る。

#### 【0104】

経口投与の場合、本発明の化合物を錠剤又はカプセルの形態で、あるいは溶液、乳液又は懸濁液として提供してもよい。経口組成物の調製では、本化合物の投薬量が例えば1日当たり約0.05～約100mg/kg、1日当たり約0.05～約35mg/kg、又は1日当たり約0.1～約10mg/kgになるように調製してもよい。

#### 【0105】

本発明による化合物は経口錠剤に含有させてもよく、医薬的に許容され得る賦形剤、例えば不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤などと混合してもよい。好適な不活性充填剤としては、炭酸ナトリウム及びカルシウム、リン酸ナトリウム及びカルシウム、ラクトース、デンプン、糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール及びソルビトールが挙げられる。例示的な液体経口賦形剤としては、エタノール、グリセロール及び水などが挙げられる。澱粉、ポリビニルピロリドン(PVP)、澱粉グリコール酸ナトリウム、微結晶性セルロース及びアルギン酸が好適な崩壊剤である。結合剤にはデンプン及びゼラチンが含まれ得る。使用する場合、滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。必要に応じて、錠剤をモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングすることにより胃腸管内での吸収を遅らせたり、あるいは腸溶性コーティングでコーティングすることができる。

#### 【0106】

経口投与用カプセルには、硬質及び軟質ゼラチンカプセルが含まれる。硬質ゼラチンカプセルは、本発明の化合物を固体、半固体、又は液体希釈剤と混合することで調製可能である。軟質ゼラチンカプセルは、本発明の化合物を水、油、例えば落花生油又はオリーブ油、液状パラフィン、短鎖脂肪酸のモノとジ-グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール400又はプロピレングリコールと混合することで調製可能である。

#### 【0107】

経口投与用の液体は、懸濁液、溶液、乳液又はシロップの形態であってもよく、あるいは使用前に水又は他の適切な媒質と混合して使用する乾燥製品として提供することも可能である。このような液体組成物は、場合により、医薬的に許容され得る賦形剤、例えば懸濁剤(例えばソルビトール、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルなど)；非水性賦形剤、例えば油(例えばアーモンド油又は分別ヤシ油)、プロピレングリコール、エチルアルコール又は水；防腐剤(例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル又はプロピル又はソルビン酸)；湿潤剤、例えばレシチンなど；及び必要ならば香味又は着色剤を含有してもよい。

#### 【0108】

また、本発明の活性剤は、非経口経路で投与することもできる。例えば、組成物は、直腸投与を目的として座薬として処方してもよい。静脈内、筋肉内、腹腔内又は皮下経路を包含する非経口用途の場合、本発明の化合物を適切な pH 及び等張に緩衝化された無菌水溶液若しくは懸濁液又は非経口的に許容される油として提供してもよい。好適な水性賦形剤としては、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。そのような形態物を単位投薬形態物、例えばアンプル又は使い捨て可能注射デバイス、複数回使用形態（例えば、適量を取り出すことのできる瓶などの形態）、又は注射可能な製剤の調製に使用することのできる固体形態物若しくは濃縮液の形態で提供してもよい。注入時の具体的な薬液濃度は約  $1 \sim 1000 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の範囲であってよく、製薬学的担体と混合して数分～数日間かけて投与する。

10

## 【0109】

局所投与の場合には、媒質に対し薬剤の濃度が約 0.1%～約 10% になるように本化合物を医薬担体と混合してもよい。例としては、ローション、クリーム、軟膏及びこれらに類するものが挙げられ、これらは既知の方法により配合することができる。本発明の化合物を投与する別の様式では経皮送達を行う目的でパッチ製剤を利用してもよい。

## 【0110】

本発明の方法では、別法として、本発明の化合物を、経鼻又は経口吸入により、例えばスプレー製剤（適切な担体も含有させておいた）などにより投与することも可能である。

## 【0111】

本明細書で使用される略語及び頭字語は次の通りである。

20

## 【0112】

## 【表 3】

用語	頭字語
ジイソプロピルエチルアミン	DIEA
テトラヒドロフラン	THF
ジクロロメタン	DCM
ジメチルスルホキシド	DMSO
ジメチルアセトアミド	DMA
N, N-ジメチルホルムアミド	DMF
エタノール	EtOH
アセトニトリル	ACN
エチルアセテート	EtOAc
N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド	EDCI
N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド	DIC
ジクロロエタン	DCE

30

## 【0113】

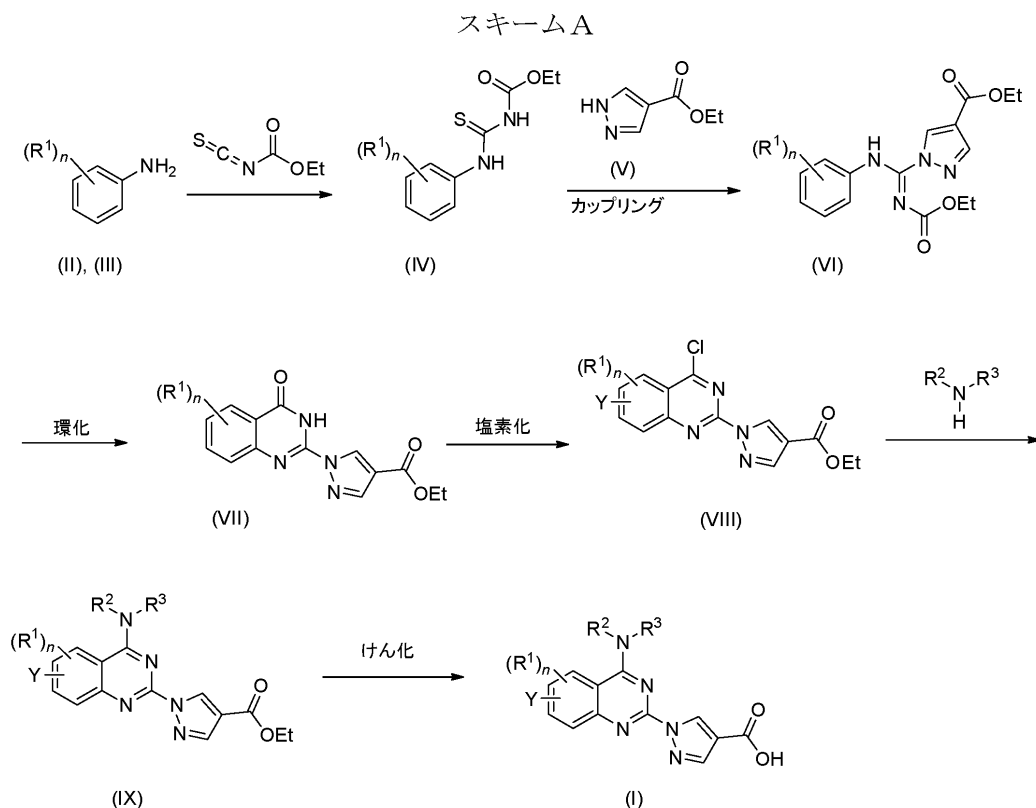
ここに、本発明の方法で用いるに有用な典型的化合物を以下の一般的調製及び以下の実施例に例示する合成スキームに言及することで記述する。当業者であれば、本明細書に示す様々な化合物は、出発材料を適宜選択し、所望の生成物を生成するのに適切な保護を用い又は用いずに、最終的に所望される置換基を反応スキームにわたって担持させることで得られることは理解されるであろう。あるいは、最終的に所望される置換の代わりに、反応スキーム全体にわたって担持されかつ所望される置換基と適宜置き換わり得る適切な基を用いる必要がある場合もあり、又はその方が好ましい場合もある。別段の記載のない限り、各変量は式 (I) に関して上記に定義した通りのものである。反応は、溶媒の融点と還流温度との間、好ましくは 0～溶媒の還流温度で実施することができる。反応は、溶媒の通常の還流温度を上回る密閉圧力容器内で実施することもできる。

40

## 【0114】



## 【化6】



10

20

## 【0115】

式(I)の化合物を、スキームAに従い、既知の方法、スキームBに記載の方法又は *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73(6), 2473~75に記載の方法を用いて調製される式(II)又は(III)の適切に置換された市販の若しくは合成可能なアニリンから調製する。スキームAを参照し、式(II)又は(III)の官能化アニリンを、ジクロロメタン(DCM)などの溶媒中で、室温~溶媒の還流温度にて、イソチオシアナト蟻酸エチルなどのイソチオシアネートと縮合させ、式(IV)の化合物を得る。続いて、EDCI、DIC及びこれらに類するものなどのカップリング試薬の存在下で、トリエチルアミンなどのアミン塩基を用い又はアミン塩基は用いずに、式(V)の市販の置換ピラゾール-4-カルボキシレートとカップリングさせ、式(VI)の化合物を得る。DCE又はDMF、トルエン及びこれらに類するものなどの溶媒中で、室温~溶媒の還流温度にて、クロロトリメチルシラン、塩化チタン(IV)及びこれらに類するものなどの好適なルイス酸で、式(VI)の化合物を環化させ、式(VII)の化合物を得る。式(VII)の化合物を、DIEAなどの塩基の存在下で、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で、室温~溶媒の還流温度にてPOCl<sub>3</sub>などの適切な塩化剤により処理し、式(VIII)の化合物を得る。特定の例では、LiClなどの適切なイオン源により塩化物イオンを加えると有利になる場合もある。式(VIII)の化合物をアミンで処理し、式(IX)の化合物を得る。THFなどの溶媒中で、室温~化合物の還流温度にて、NaOH水溶液、LiOH水溶液若しくはKOH水溶液又はこれらの混合物などの好適な塩基によりけん化し、式(I)の化合物を得る。本明細書に記載のスキームにおいて採用され得る既知の及び市販のアニリンは豊富に存在する。本明細書に示したスキームはまた、容易に入手可能ではないが本発明の化合物の製造に有用である様々な中間体を合成するための指針も提供する。

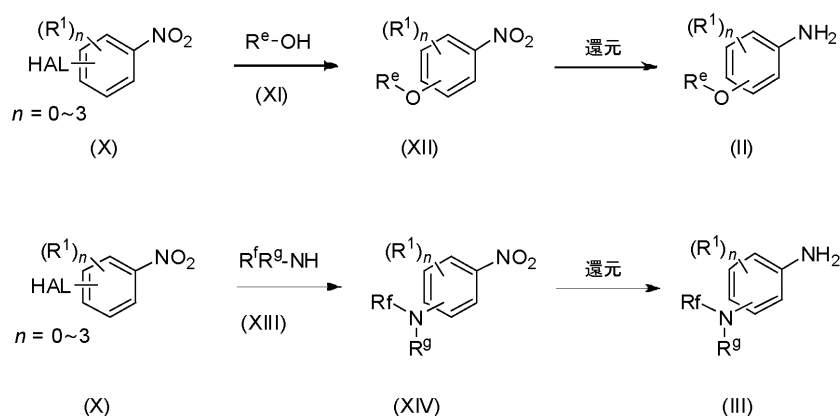
30

40

## 【0116】

## 【化 7】

## スキーム B



10

## 【 0 1 1 7 】

スキーム B に従い、式 (II) のエーテル中間体を調製する。この場合、HAL は F、Cl である。炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、DMSO、DMF、DMA 及びこれらに類するものなどの溶媒中で、室温～溶媒の還流温度にて、式 (X) の市販の好適に置換されたハロ - ニトロ - ベンゼンを、置換フェノール (XI) と反応させ、式 (XII) のニトロ中間体を得る。当業者に公知である方法、例えば、アセトン及びこれに類するものなどの溶媒中で、NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液の存在下で、亜鉛粉末を用いるものなどの方法を採用して、ニトロ基を還元し、式 (II) のアニリン中間体を得る。

20

## 【 0 1 1 8 】

上記のエーテル中間体に用いられたものと同様の方法を用い、フェノールを式 (XII) の置換アルキルアミン、ヘテロシクロアルキルアミン及びアリールアミンで置き換えて、式 (III) のアミノ中間体を調製することができる。

## 【実施例】

## 【 0 1 1 9 】

化学：

特に記載のない限り、以下の実施例に記載する化合物及び相当する分析データを得るにあたって、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

30

## 【 0 1 2 0 】

特に記載のない限り、反応混合物を室温 (rt) で磁気的に攪拌した。溶液を「乾燥させる」場合、それらは一般的に Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 又は MgSO<sub>4</sub> などの乾燥剤上で乾燥させた。混合物、溶液及び抽出液を「濃縮」する場合、それらは典型的にはロータリーエバポレーターを用いて減圧下で濃縮した。

## 【 0 1 2 1 】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Merck シリカゲル 60 F<sub>254</sub> の、2.5 cm × 7.5 cm の 250 μm コーティング済み又は 5.0 cm × 10.0 cm の 250 μm コーティング済みシリカゲルプレートを使用して実施された。分取薄層クロマトグラフィーは、EM Science シリカゲル 60 F<sub>254</sub> の、20 cm × 20 cm の 0.5 mm コーティング済みプレートで、濃縮ゾーンが 20 cm × 4 cm のものを使用して実施された。

40

## 【 0 1 2 2 】

順相フラッシュカラムクロマトグラフィー (FCC) は、特に記載のない限り、シリカゲル (SiO<sub>2</sub>) を用い、ヘキサン/酢酸エチルにより溶出させた。

## 【 0 1 2 3 】

逆相 HPLC は、Hewlett Packard HPLC シリーズ 1100、Phenomenex Luna C<sub>18</sub> (5 μm、4.6 × 150 mm) カラムで実施した。検出は 230、254 及び 280 nm で行った。勾配は、5.0 分間、流量 1 mL / 分

50

で、10～99%アセトニトリル/水(0.05%トリフルオロ酢酸)であった。あるいは、逆相YMC-Pack ODS-A(5 $\mu$ m、30×250mm)カラムを取り付け、Gilson Unipoint LCソフトウェアを使用し、uv peak検出は=220nmで行い、流速10～20mL/分で、移動勾配は10～99%のアセトニトリル/水(0.05%トリフルオロ酢酸)で、15～20分かけて、分取HPLCをGilson自動化HPLCシステムで実施した。

#### 【0124】

マスペクトル(MS)は、別途記載のない限り、ESI/APCIポジティブ及びネガティブマルチモードソースが備わったAgilentシリーズ1100MSDを用いて得た。

#### 【0125】

核磁気共鳴(NMR)スペクトルをBrukerモデルDRX分光計を用いて得た。以下に示す<sup>1</sup>H NMRデータのフォーマットは、テトラメチルシラン標準のダウンフィールドへの化学シフト(ppm)(見かけの多重度、結合定数J(Hz)、積分値)である。

#### 【0126】

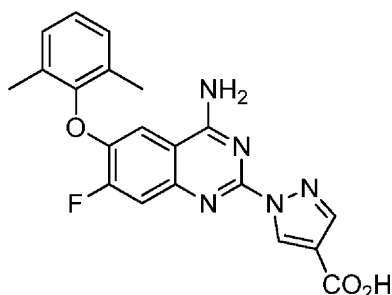
化学名は、ChemDraw Version 6.0.2(Cambridge Software(Cambridge, MA))又はACD/Name Version 9(Advanced Chemistry Development(Toronto, Ontario, Canada))を用いて生成した。

#### 【0127】

実施例1: 1-[4-アミノ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

#### 【0128】

#### 【化8】



#### 【0129】

工程A: 3-フルオロ-4-(2,6-ジメチル-フェノキシ)アニリンの調製。3,4-ジフルオロニトロベンゼン(50.0g、314mmol)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(65.0g、138mmol)とDMSO(500mL)の混合物を攪拌しながら、固体2,6-ジメチルフェノール(42.4g、346mmol)を少しずつ加えた。添加完了後、混合物を80℃で8時間加熱し、次に室温に冷却した。混合物を氷水に注ぎ入れ、生じた沈殿を回収し、乾燥させた。この物質をアセトン(1L)に溶解させ、次に150mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、この混合物を、機械的に攪拌させつつ氷浴に浸けた。反応混合物の内部温度が20℃を超えないような速度で、固体Zn粉末(204g、65.4mmol)を少しずつ加えた。添加後、混合物を室温に加熱し、持続的に6時間攪拌した。EtOAc(酢酸エチル)(1.5L)と無水硫酸ナトリウム(500g)を加え、30分間攪拌した。次に、混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、EtOAcで十分にすすぎ、濾液を濃縮した。残渣をヘキサンで粉砕して固体を得た(64.5g、90%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.10～6.99(m, 3H), 6.55(ddd, J=12.5, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.25～6.19(m, 2H), 3.50(s, 2H), 2.15(s, 6H)。

#### 【0130】

工程B：1 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニルチオ尿素の調製。3 - フルオロ - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) アニリン ( 15 . 4 g、66 . 6 mmol ) と DCM ( 250 mL ) との混合物を氷浴で冷却し、次に未希釈のイソシアン酸エトキシカルボニル ( 9 . 61 g、73 . 2 mmol ) を 10 分かけて加えた。得られた溶液を室温に加熱し、2 時間維持した。溶液を濃縮し、残渣を 50 : 50 ヘキサン / エーテルで粉碎し、表題化合物を固体として得た ( 21 . 8 g、90 % )。MS (ESI) : 質量計算値、 $C_{18}H_{19}FN_2O_3S$ , 362 . 1 ; m/z 実測値、363 . 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

#### 【0131】

工程C：1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸，エチルエステルの調製。未希釈のジイソプロピルカルボジイミド ( 45 . 4 g、290 mmol ) を 1 - ( 4 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 3 - フルオロフェニル ) - 3 - エトキシカルボニルチオ尿素 ( 100 g、276 mmol ) とエチルピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 45 . 4 g、290 mmol ) と DCM ( 1 L ) の溶液に加えた。溶液を室温で 24 時間維持し、次に濃縮した。氷浴中で残渣をエーテル ( 500 mL ) と共に 3 時間攪拌し、次に濾過した。濾液を濃縮し、粘調なオレンジ色の油を得た ( 180 g、純度約 70 %、97 % )。この物質 ( 20 g、約 30 mmol ) を少しずつ DCE ( 150 mL ) に溶解させ、次に未希釈の  $TiCl_4$  を加えた。次に混合物を還流温度にて 6 時間加熱し、次に氷浴中で冷却した。EtOH ( 750 mL ) を加え、混合物を 3 時間攪拌した。得られた沈殿を濾過により回収し、冷 EtOH で洗浄し、乾燥させて表題化合物を得た ( 3 . 9 g、31 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO ) : 13 . 03 ( s, 1 H ) , 8 . 95 ( d, J = 0 . 6 Hz, 1 H ) , 8 . 29 ( s, 1 H ) , 7 . 75 ( d, J = 11 . 5 Hz, 1 H ) , 7 . 31 - 7 . 24 ( m, 2 H ) , 7 . 22 ( dd, J = 8 . 5 , 6 . 4 Hz, 1 H ) , 6 . 96 ( d, J = 9 . 1 Hz, 1 H ) , 4 . 29 ( q, J = 7 . 1 Hz, 2 H ) , 2 . 11 ( s, 6 H ) , 1 . 32 ( t, J = 7 . 1 Hz, 3 H )。

#### 【0132】

工程D：1 - [ 4 - クロロ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸，エチルエステルの調製。上記 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 5 . 0 g、12 mmol ) と LiCl ( 2 . 5 g、59 mmol ) と POCl<sub>3</sub> ( 5 . 5 mL、59 mmol ) と DIEA ( 10 mL、59 mmol ) と アセトニトリル ( ACN ) ( 50 mL ) の混合物を還流温度にて 6 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次に濃縮した。なるべく DCM を持ち込まないように残渣を回収し、シリカゲルパッドにより濾過し、50 : 50 ヘキサン / EtOAc で溶出した。得られた溶液を濃縮し、表題化合物を得た ( 5 . 2 g、収率 99 % 超 )。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9 . 13 ( d, J = 0 . 6 Hz, 1 H ) , 8 . 23 ( d, J = 0 . 6 Hz, 1 H ) , 7 . 92 ( d, J = 10 . 7 Hz, 1 H ) , 7 . 23 - 7 . 19 ( m, 3 H ) , 7 . 07 ( d, J = 8 . 6 Hz, 1 H ) , 4 . 36 ( q, J = 7 . 1 Hz, 2 H ) , 2 . 19 ( s, 6 H ) , 1 . 40 ( t, J = 7 . 1 Hz, 3 H )。

#### 【0133】

工程E：1 - [ 4 - アミノ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸，エチルエステルの調製。上記 1 - [ 4 - クロロ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸，エチルエステル ( 120 mg、0 . 27 mmol ) と THF ( 2 mL ) との溶液にアンモニア ( 7 M、0 . 39 mL、2 . 7 mmol ) のメタノール溶液を加えた。混合物を 6 時間攪拌し、濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O で粉碎し、表題化合物を得た ( 72 mg、64 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 96 ( d, J = 0 . 8 Hz, 1 H ) , 8 . 44 - 8 . 02 ( m,

3 H), 7.71 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 2 H), 7.17 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1 H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.12 (s, 6 H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0134】

工程 F : 1 - [ 4 - アミノ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の調製。1 - [ 4 - アミノ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸, エチルエステル ( 65 mg、0.15 mmol ) と 1 M の LiOH 水溶液 ( 1.5 mL、1.5 mmol ) と THF ( 3 mL ) との混合物を、急速に撹拌しながら 40 で 16 時間加熱した。次に混合物を氷浴中で冷却し、1 M HCl ( 1.5 mL、1.5 mmol ) を加えた。得られた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて最終的に表題化合物を得た ( 45 mg、74 % )。MS ( ESI ) : C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の質量計算値 : 393.1 ; m/z 実測値 : 394.1 [ M + H ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 12.72 ( s, 1 H ), 8.91 ( d, J = 0.7 Hz, 1 H ), 8.42 - 7.98 ( m, 3 H ), 7.70 ( d, J = 11.9 Hz, 1 H ), 7.37 ( d, J = 9.0 Hz, 1 H ), 7.25 - 7.20 ( m, 2 H ), 7.17 ( dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1 H ), 2.12 ( s, 6 H )。

10

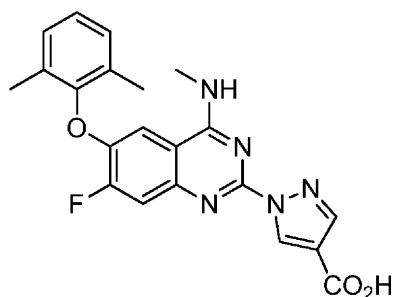
【0135】

実施例 2 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

【0136】

【化 9】



30

【0137】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS ( ESI ) : C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>の質量計算値, 407.1 ; m/z 実測値, 408.1 [ M + H ]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 12.76 ( s, 1 H ), 8.99 ( d, J = 0.7 Hz, 1 H ), 8.60 ( d, J = 4.5 Hz, 1 H ), 8.08 ( d, J = 0.7 Hz, 1 H ), 7.71 ( d, J = 11.9 Hz, 1 H ), 7.34 ( d, J = 8.9 Hz, 1 H ), 7.27 - 7.22 ( m, 2 H ), 7.19 ( dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1 H ), 3.00 ( d, J = 4.5 Hz, 3 H ), 2.12 ( s, 6 H )。

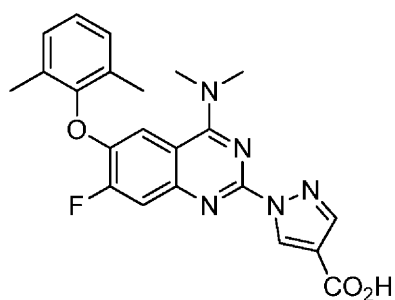
40

【0138】

実施例 3 : 1 - [ 4 - ジメチルアミノ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0139】

## 【化 10】



## 【0140】

10

実施例 1 と同様の方法により、工程 E でジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{20}FN_5O_3$  の質量計算値, 421.2 ;  $m/z$  実測値, 422.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.13 (s, 6H)。

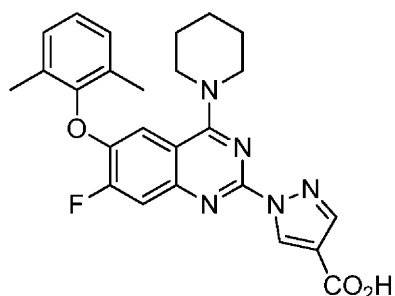
## 【0141】

実施例 4 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0142】

20

## 【化 11】



## 【0143】

30

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{24}FN_5O_3$  の質量計算値, 461.2 ;  $m/z$  実測値, 462.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 8.96 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 6.70 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 4H)。

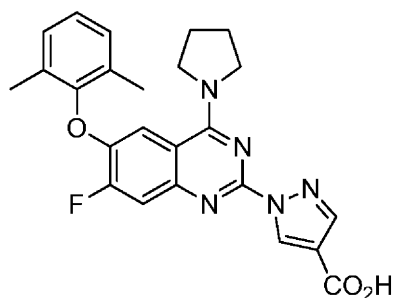
## 【0144】

実施例 5 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【0145】

## 【化 12】



50

## 【 0 1 4 6 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてピロリジンを用い、表題化合物を調製した。  
 MS (ESI) :  $C_{24}H_{22}FN_5O_3$  の質量計算値, 447.2 ;  $m/z$  実測値, 448.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.74 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 4H), 3.66 - 3.48 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.91 - 1.80 (m, 4H)。

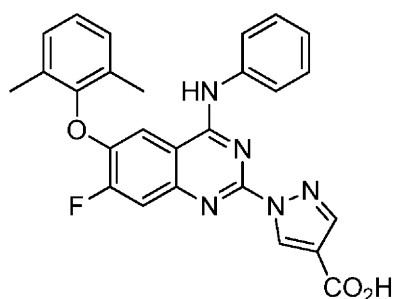
## 【 0 1 4 7 】

実施例 6 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - フェニルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

10

## 【 0 1 4 8 】

## 【 化 1 3 】



20

## 【 0 1 4 9 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてアニリンを用い、80 で 16 時間加熱して表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{20}FN_5O_3$  の質量計算値 : 469.2 ;  $m/z$  実測値 : 470.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.76 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.69 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 4H), 2.16 (s, 6H)。

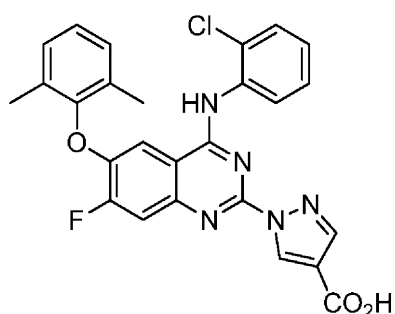
## 【 0 1 5 0 】

実施例 7 : 1 - [ 4 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

30

## 【 0 1 5 1 】

## 【 化 1 4 】



40

## 【 0 1 5 2 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E において 2 - クロロアニリンを用い、80 で 16 時間加熱して表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{19}ClFN_5O_3$  の質量計算値, 503.1 ;  $m/z$  実測値, 504.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.72 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.42 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 7.8, 50

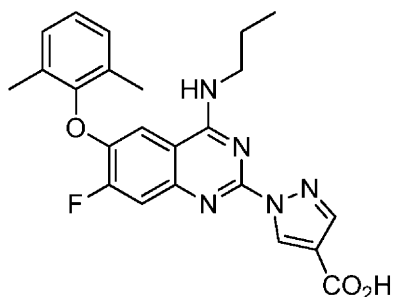
1.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.17 (s, 6H)。

【0153】

実施例 8 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - プロピルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0154】

【化15】



10

【0155】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{22}FN_5O_3$  の質量計算値, 435.2 ;  $m/z$  実測値, 436.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.76 (s, 1H), 8.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 3.49 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

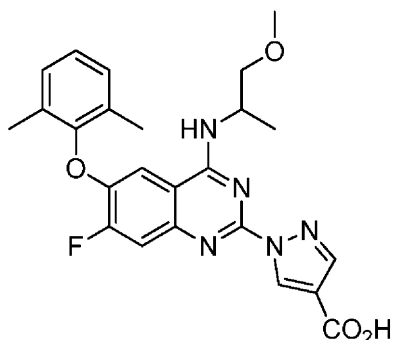
20

【0156】

実施例 9 : (rac) - 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0157】

【化16】



30

【0158】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてラセミ化合物の 2 - メトキシ - 1 - メチルエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{24}FN_5O_4$  の質量計算値, 465.2 ;  $m/z$  実測値, 467.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.82 (s, 1H), 8.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 4.80 - 4.67 (s, 1H), 3.51 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H, 一部水により障害), 3.24 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

40

50

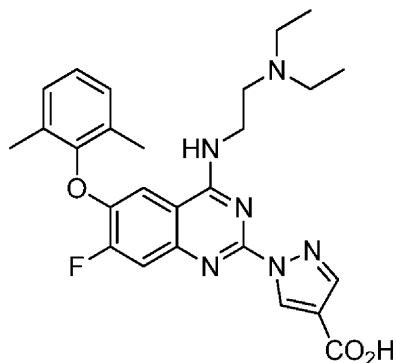


## 【 0 1 5 9 】

実施例 10 : 1 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エチルアミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 1 6 0 】

## 【 化 1 7 】



10

## 【 0 1 6 1 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E において 2 - ジメチルアミノエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{29}FN_6O_3$  の質量計算値 , 492.2 ;  $m/z$  実測値 , 493.5 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.00 (s , 1H) , 8.83 (s , 1H) , 8.15 (s , 1H) , 7.76 (d , J = 11.8 Hz , 1H) , 7.34 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.27 - 7.14 (m , 3H) , 3.71 (d , J = 5.3 Hz , 2H) , 3.08 - 2.84 (m , 6H) , 2.12 (s , 6H) , 1.07 (t , J = 7.0 Hz , 6H)。

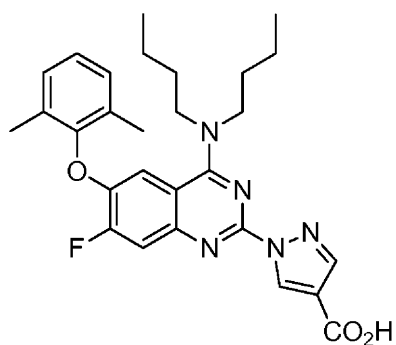
20

## 【 0 1 6 2 】

実施例 11 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 4 - ジブチルアミノ - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 1 6 3 】

## 【 化 1 8 】



30

## 【 0 1 6 4 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてジブチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{28}H_{32}FN_5O_3$  の質量計算値 , 505.2 ;  $m/z$  実測値 , 506.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub>) : 12.76 (s , 1H) , 8.87 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.09 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 7.79 (d , J = 11.8 Hz , 1H) , 7.30 - 7.17 (m , 3H) , 6.90 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 3.47 - 3.40 (m , 4H) , 2.13 (s , 6H) , 1.52 - 1.37 (m , 4H) , 1.15 - 1.03 (m , 4H) , 0.85 (t , J = 7.3 Hz , 6H)。

40

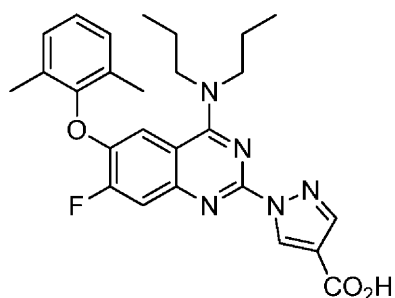
## 【 0 1 6 5 】

実施例 12 : 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 4 - ジプロピルアミノ - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 1 6 6 】

【 化 1 9 】



10

【 0 1 6 7 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてジプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{28}FN_5O_3$  の質量計算値, 477.2 ;  $m/z$  実測値, 478.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 8.87 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 6.6$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.55 - 1.41 (m, 4H), 0.70 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H)。

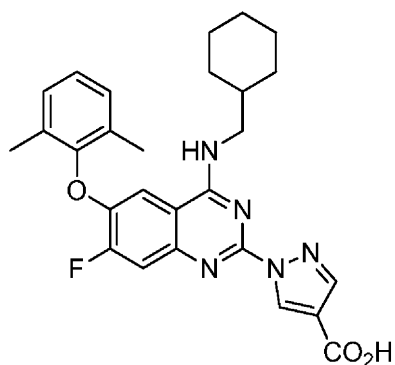
【 0 1 6 8 】

20

実施例 13 : 1 - (4 - ((シクロヘキシルメチル) アミノ) - 6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 1 6 9 】

【 化 2 0 】



30

【 0 1 7 0 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてシクロヘキサンメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{27}H_{28}FN_5O_3$  の質量計算値, 490.1 ;  $m/z$  実測値, 489.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.90 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 8.65 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m,  $J = 8.5, 6.8$  Hz, 3H), 3.39 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.73 - 1.53 (m, 6H), 1.14 (t,  $J = 9.4$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 11.6$  Hz, 2H)。

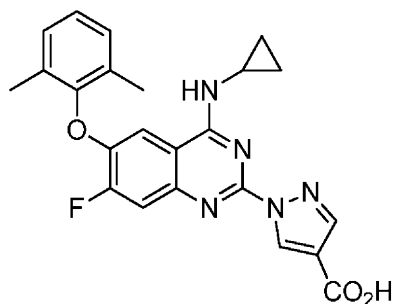
40

【 0 1 7 1 】

実施例 14 : 1 - ((4 - シクロプロピルアミノ) - 6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 1 7 2 】

## 【化 2 1】



## 【 0 1 7 3 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}FN_5O_3$  の質量計算値, 433.2 ;  $m/z$  実測値, 434.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 9.00 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 3.04 - 2.93 (s, 1H), 2.11 (s, 6H), 0.88 - 0.76 (m, 2H), 0.68 - 0.57 (m, 2H)。

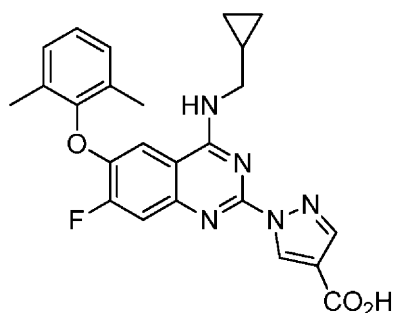
## 【 0 1 7 4 】

実施例 15 : 1 - ((4 - シクロプロパンメチルアミノ) - 6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 1 7 5 】

## 【化 2 2】



30

## 【 0 1 7 6 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてシクロプロパンメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{22}FN_5O_3$  の質量計算値, 447.2 ;  $m/z$  実測値, 448.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 8.95 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.76 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m,  $J = 8.5, 6.9$  Hz, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.29 - 1.14 (s, 1H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.35 - 0.27 (m, 2H)。

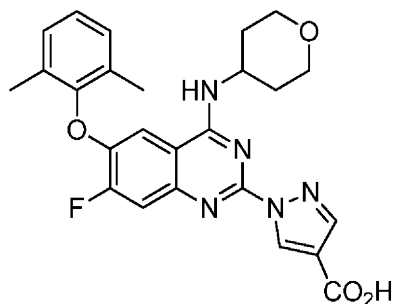
40

## 【 0 1 7 7 】

実施例 16 : 1 - (6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロ - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 1 7 8 】

## 【化 2 3】



## 【 0 1 7 9】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 E において 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピランを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{24}FN_5O_4$  の質量計算値, 477.2 ;  $m/z$  実測値, 478.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.77 (s, 1H), 8.95 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 4.55 - 4.39 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.45 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.87 (dd, J = 12.4, 2.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H)。

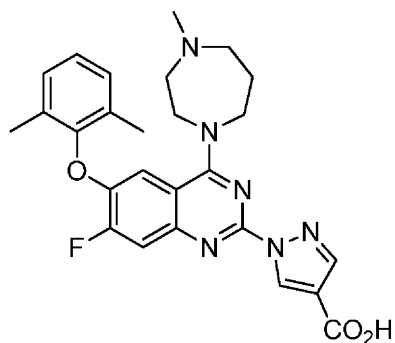
20

## 【 0 1 8 0】

実施例 17 : 1 - (6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 1 8 1】

## 【化 2 4】



30

## 【 0 1 8 2】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E において 4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン) を用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{27}FN_6O_3$  の質量計算値, 490.2 ;  $m/z$  実測値, 491.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.94 (s, 1H), 8.09 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.87 - 1.75 (m, 2H)。

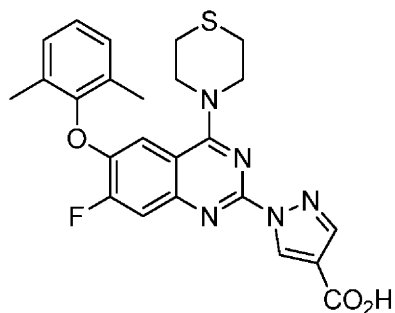
40

## 【 0 1 8 3】

実施例 18 : 1 - (6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロ - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 1 8 4】

## 【化 2 5】



10

## 【 0 1 8 5】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてチオモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{22}FN_5O_3S$  の質量計算値, 479.1 ;  $m/z$  実測値, 480.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.79 (s, 1H), 8.98 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 6.65 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.14 (s, 6H)。

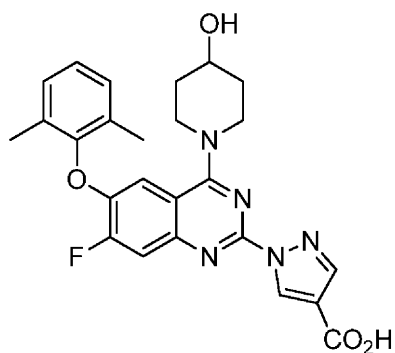
## 【 0 1 8 6】

実施例 19 : 1 - (6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロ - 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 1 8 7】

## 【化 2 6】



30

## 【 0 1 8 8】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E において 4 - ヒドロキシピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{24}FN_5O_3$  の質量計算値, 477.2 ;  $m/z$  実測値, 478.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 8.96 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.71 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 3H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.35 - 1.13 (m, 2H)。

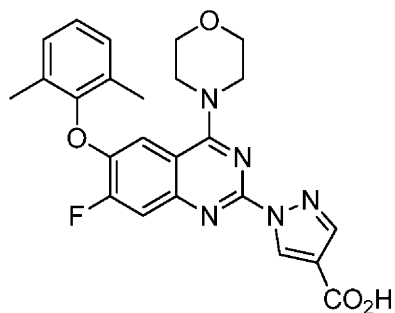
40

## 【 0 1 8 9】

実施例 20 : 1 - (6 - (2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 1 9 0】

## 【化 27】



10

## 【0191】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E においてモルホリンを用い、表題化合物を調製した。

MS (ESI) :  $C_{24}H_{22}FN_5O_4$  の質量計算値, 436.2 ;  $m/z$  実測値, 464.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.79 (s, 1H), 9.00 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.68 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.56 (s, 8H), 2.12 (s, 6H)。

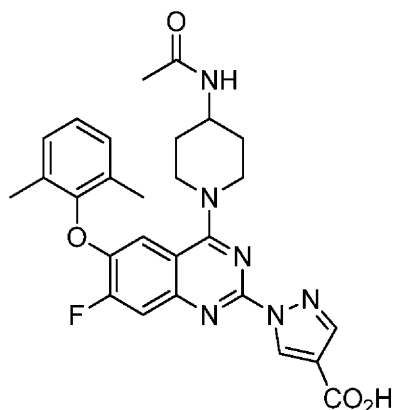
## 【0192】

実施例 21 : 1 - (4 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 6 - (2,6 - ジメチルフェノキシ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 -

20

## 【0193】

## 【化 28】



30

## 【0194】

実施例 1 と同様の方法で、工程 E において 4 - アセトアミドピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{27}H_{27}FN_6O_4$  の質量計算値, 518.2 ;  $m/z$  実測値, 519.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.20 (t,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H)。

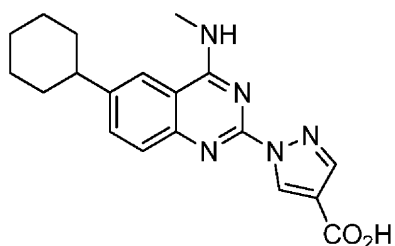
40

## 【0195】

実施例 22 : 1 - (6 - シクロヘキシル - 4 - メチルアミノ - キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0196】

## 【化 2 9】



## 【 0 1 9 7】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 351.2 ;  $m/z$  実測値, 352.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.74 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 2.65 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.75 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 1.60 - 1.35 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 1H)。

10

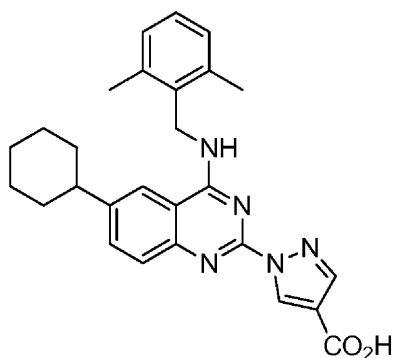
## 【 0 1 9 8】

実施例 23 : 1 - [ 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ ) - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 1 9 9】

## 【化 3 0】



30

## 【 0 2 0 0】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E では 2 , 6 - ジメチルベンジルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{27}H_{29}N_5O_2$  の質量計算値, 455.2 ;  $m/z$  実測値, 456.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.72 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (s, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 4.87 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.82 (t,  $J = 12.0$  Hz, 4H), 1.71 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 1H)。

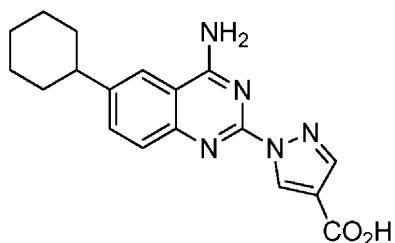
40

## 【 0 2 0 1】

実施例 24 : 1 - ( 4 - アミノ - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 0 2】

## 【化 3 1】



## 【 0 2 0 3 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではアンモニア / ジオキサンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{18}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 337.2 ;  $m/z$  実測値, 338.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 13.57 - 11.64 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.17 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 7.75 (q,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 1.86 (t,  $J = 12.7$  Hz, 4H), 1.75 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 1.59 - 1.34 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)。

10

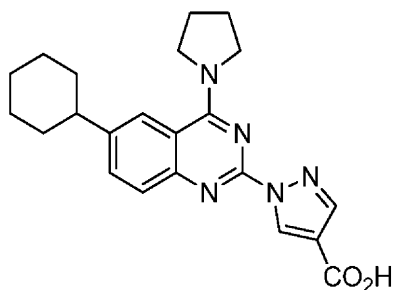
## 【 0 2 0 4 】

実施例 25 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 2 0 5 】

## 【化 3 2】



30

## 【 0 2 0 6 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{25}N_5O_2$  の質量計算値, 391.2 ;  $m/z$  実測値, 392.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 1.73 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.58 - 1.35 (m, 4H), 1.31 - 1.16 (m, 1H)。

## 【 0 2 0 7 】

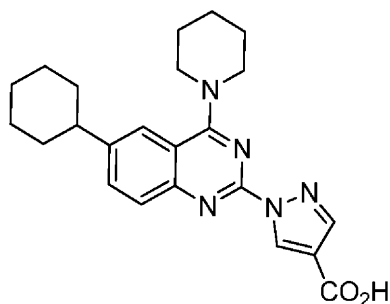
実施例 26 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【 0 2 0 8 】



## 【化 3 3】



## 【 0 2 0 9 】

10

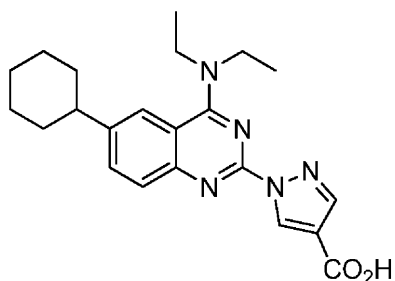
実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{27}N_5O_2$  の質量計算値, 405.2 ;  $m/z$  実測値, 406.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.78 - 11.82 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.69 (s, 1H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 1.34 - 1.28 (m, 2H)。

## 【 0 2 1 0 】

実施例 27 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イ  
ル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。 20

## 【 0 2 1 1 】

## 【化 3 4】



30

## 【 0 2 1 2 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{27}N_5O_2$  の質量計算値, 393.2 ;  $m/z$  実測値, 394.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.76 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.82 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 2.67 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.51 - 1.35 (m, 11H)。

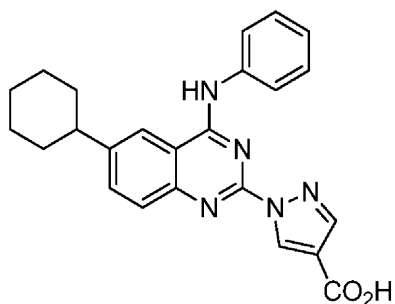
40

## 【 0 2 1 3 】

実施例 28 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イ  
ル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 1 4 】

## 【化 3 5】



## 【0215】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではアニリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}N_5O_2$  の質量計算値, 413.2 ;  $m/z$  実測値, 414.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.79 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 2.72 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H)。

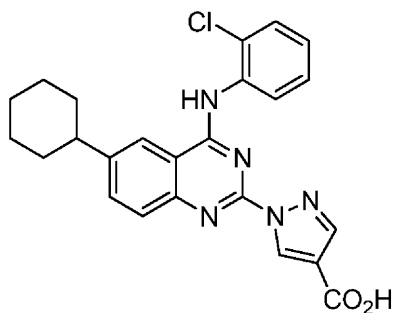
20

## 【0216】

実施例 29 : 1 - ( 4 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0217】

## 【化 3 6】



30

## 【0218】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E では 2 - クロロアニリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{22}ClN_5O_2$  の質量計算値, 447.2 ;  $m/z$  実測値, 448.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.35 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.7$ , 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 4.0$ , 1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 3.9$ , 1.6 Hz, 1H), 7.51 (td,  $J = 7.6$ , 1.5 Hz, 1H), 7.43 (td,  $J = 7.7$ , 1.7 Hz, 1H), 2.83 - 2.64 (s, 1H), 1.94 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 1.87 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 1H)。

40

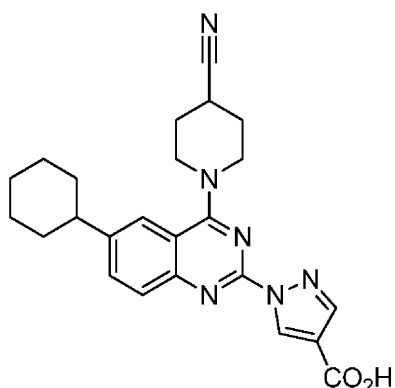
## 【0219】

実施例 30 : 1 - ( 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 2 2 0 】

【 化 3 7 】



10

【 0 2 2 1 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E では 4 - シアノピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{26}N_6O_2$  の質量計算値, 430.2 ;  $m/z$  実測値, 431.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 2.89 - 2.73 (s, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.88 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 1.84 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 1.57 - 1.36 (m, 5H), 1.35 - 1.23 (m, 1H)。

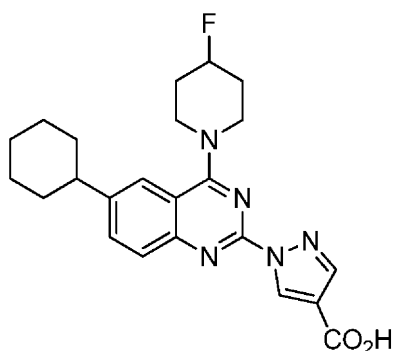
20

【 0 2 2 2 】

実施例 31 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 2 2 3 】

【 化 3 8 】



30

【 0 2 2 4 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E では 4 - フルオロピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{26}FN_5O_2$  の質量計算値, 423.2 ;  $m/z$  実測値, 424.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 3H), 5.19 - 4.93 (s, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.89 (d,  $J = 12.7$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.74 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 4H), 1.33 - 1.22 (m, 1H)。

40

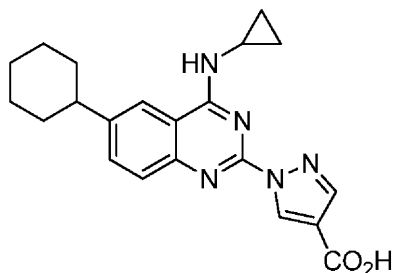
【 0 2 2 5 】

50

実施例 32 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 2 2 6 】

【 化 3 9 】



10

【 0 2 2 7 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{23}N_5O_2$  の質量計算値, 377.1 ;  $m/z$  実測値, 378.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 1.84 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 2H)。

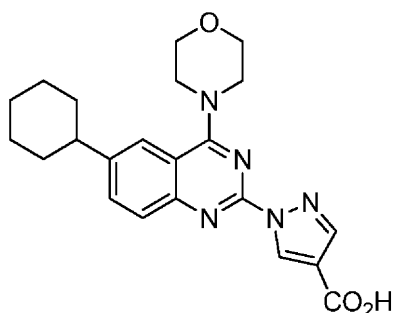
20

【 0 2 2 8 】

実施例 33 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 2 2 9 】

【 化 4 0 】



30

【 0 2 3 0 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{25}N_5O_3$  の質量計算値, 407.2 ;  $m/z$  実測値, 408.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.79 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 4H), 3.82 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 4H), 1.73 - 1.68 (m, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 1H)。

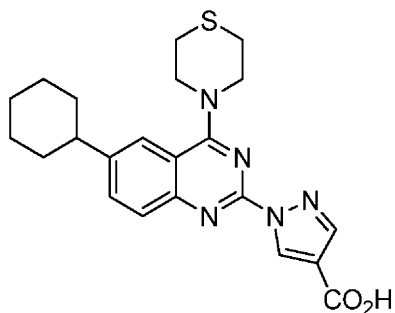
40

【 0 2 3 1 】

実施例 34 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 2 3 2 】

## 【化 4 1】



10

## 【 0 2 3 3 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではチオモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{25}N_5O_2S$  の質量計算値, 423.1;  $m/z$  実測値, 424.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 4H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 4H), 1.29 - 1.14 (m, 1H)。

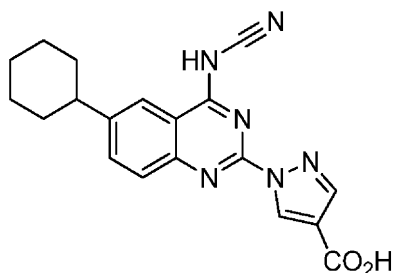
20

## 【 0 2 3 4 】

実施例 35 : 1 - (4 - シアナミド - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 3 5 】

## 【化 4 2】



30

## 【 0 2 3 6 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではナトリウムシアナミドを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{18}N_6O_2$  の質量計算値, 362.1;  $m/z$  実測値, 363.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.42 - 1.30 (m, 4H), 1.26 - 1.19 (m, 1H)。

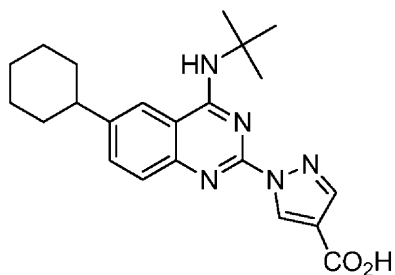
40

## 【 0 2 3 7 】

実施例 36 : 1 - (4 - (tert - ブチルアミノ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 3 8 】

## 【化 4 3】



## 【 0 2 3 9 】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E では *tert* - ブチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{27}N_5O_2$  の質量計算値, 393.2 ;  $m/z$  実測値, 394.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.27 - 12.44 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 2.67 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 1.85 (d,  $J = 10.5$  Hz, 4H), 1.75 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 1H)。

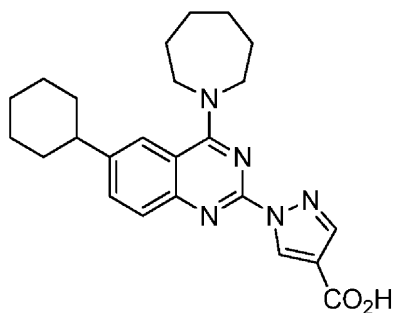
## 【 0 2 4 0 】

20

実施例 37 : 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 4 1 】

## 【化 4 4】



30

## 【 0 2 4 2 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではホモピペリジンをを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{29}N_5O_2$  の質量計算値, 419.2 ;  $m/z$  実測値, 420.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.76 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 1.98 (s, 4H), 1.89 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.73 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.61 (s, 4H), 1.57 - 1.44 (m, 4H), 1.27 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H)。

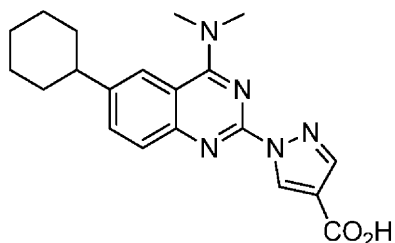
40

## 【 0 2 4 3 】

実施例 38 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 4 4 】

## 【化 4 5】



## 【 0 2 4 5】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{20}H_{23}N_5O_2$  の質量計算値, 365.2 ;  $m/z$  実測値, 366.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.57 - 11.86 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (q,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.73 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 1.85 (t,  $J = 12.7$  Hz, 4H), 1.73 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.57 - 1.44 (m, 4H), 1.34 - 1.20 (m, 1H)。

10

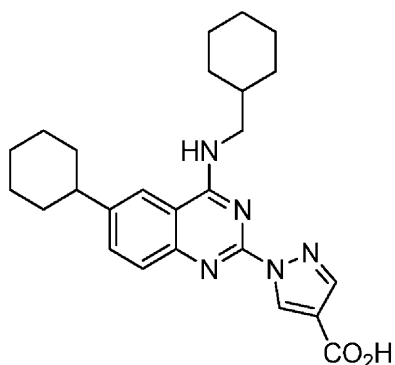
## 【 0 2 4 6】

実施例 39 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 2 4 7】

## 【化 4 6】



30

## 【 0 2 4 8】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではシクロヘキシルメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{31}N_5O_2$  の質量計算値, 433.2 ;  $m/z$  実測値, 434.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.76 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 1.98 (s, 4H), 1.89 (d,  $J = 10.5$  Hz, 2H), 1.83 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.73 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.61 (s, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 4H), 1.27 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H)。

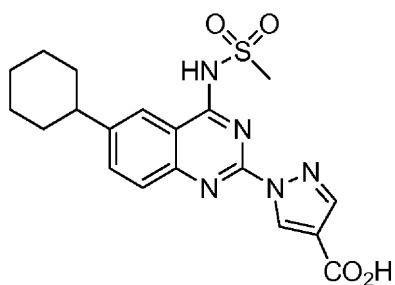
40

## 【 0 2 4 9】

実施例 40 : 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( メチルスルホンアミド ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 5 0】

## 【化 4 7】



## 【 0 2 5 1】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルアニリンを用い、工程 E ではメタンスルホンアミドを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{21}N_5O_4S$  の質量計算値, 415.1;  $m/z$  実測値, 416.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.87 (t,  $J = 14.8$  Hz, 4H), 1.79 - 1.70 (s, 1H), 1.59 - 1.34 (m, 5H), 1.28 - 1.12 (m, 1H)。

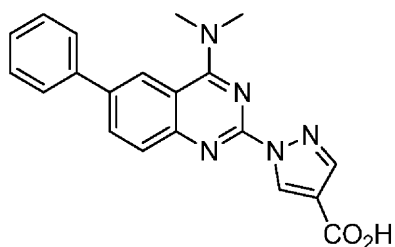
## 【 0 2 5 2】

20

実施例 41 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 5 3】

## 【化 4 8】



30

## 【 0 2 5 4】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{20}H_{17}N_5O_2$  の質量計算値, 359.1;  $m/z$  実測値, 360.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.7$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.59 (s, 6H)。

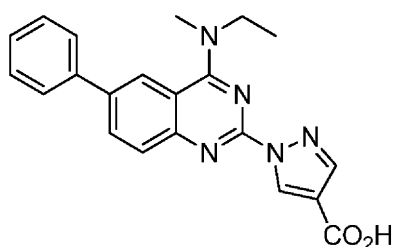
## 【 0 2 5 5】

40

実施例 42 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 5 6】

## 【化 4 9】



50



## 【 0 2 5 7 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では N - メチルエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 373.1 ;  $m/z$  実測値, 374.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.24 - 12.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

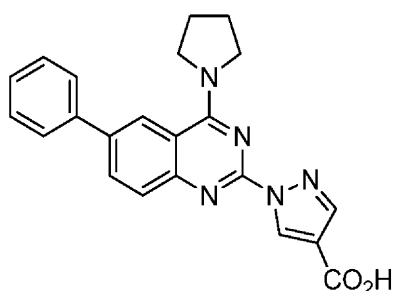
10

## 【 0 2 5 8 】

実施例 43 : 1 - (6 - フェニル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 5 9 】

## 【 化 5 0 】



20

## 【 0 2 6 0 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 385.1 ;  $m/z$  実測値, 386.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 2.05 (s, 4H)。

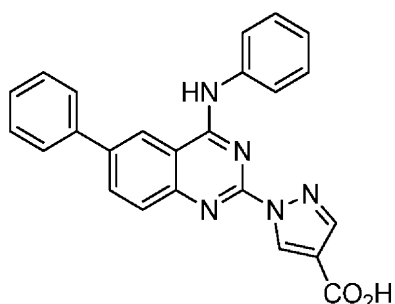
30

## 【 0 2 6 1 】

実施例 44 : 1 - (6 - フェニル - 4 - (フェニルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 6 2 】

## 【 化 5 1 】



40

## 【 0 2 6 3 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではアニリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{17}N_5O_2$  の質量計算値, 407.1 ;  $m/z$  実測値, 408.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.81 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.94 (

50

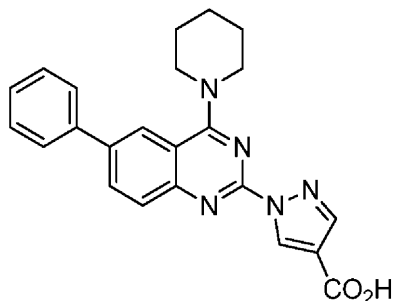
s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 5H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 15.4, 7.2 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H)。

【0264】

実施例45：1-(6-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0265】

【化52】



【0266】

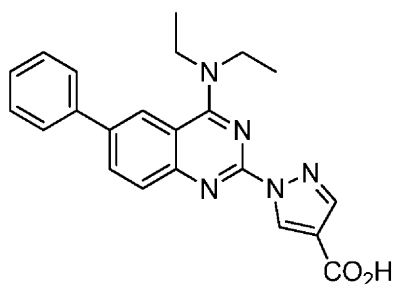
実施例1の工程B～Fと同様の方法で、工程Bでは4-フェニルアニリンを用い、工程Eではピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS(ESI): C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の質量計算値, 399.1; m/z実測値, 400.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 3H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 1.77 (s, 6H)。

【0267】

実施例46：1-(4-(ジエチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0268】

【化53】



【0269】

実施例1の工程B～Fと同様の方法で、工程Bでは4-フェニルアニリンを用い、工程Eではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS(ESI): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>の質量計算値, 387.1; m/z実測値, 388.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.97 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。

【0270】

実施例47：1-(4-(2-クロロフェニル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

10

20

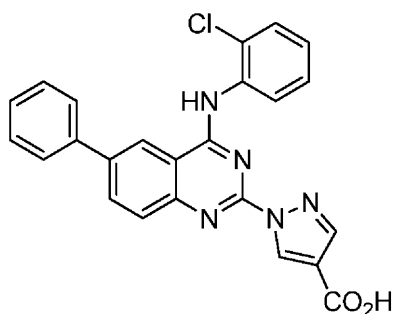
30

40

50

【 0 2 7 1 】

【 化 5 4 】



10

【 0 2 7 2 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では 2 - クロロアニリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{16}ClN_5O_2$  の質量計算値, 441.1;  $m/z$  実測値, 442.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.56 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 3H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.62 - 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H)。

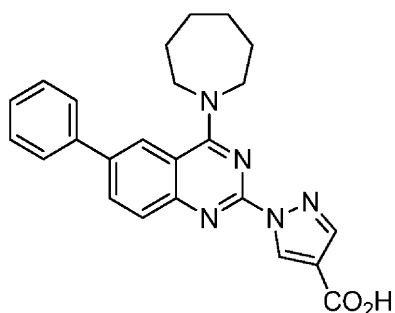
20

【 0 2 7 3 】

実施例 48 : 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 2 7 4 】

【 化 5 5 】



30

【 0 2 7 5 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではホモピペリジンをを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}N_5O_2$  の質量計算値, 413.1;  $m/z$  実測値, 414.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.81 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 4H), 2.01 (s, 4H), 1.62 (s, 4H)。

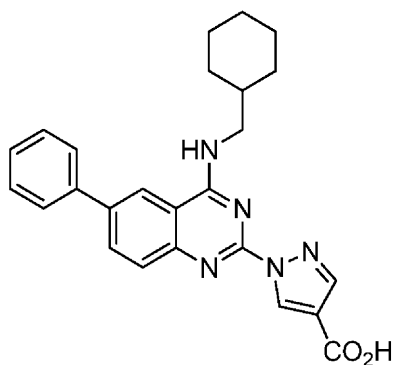
40

【 0 2 7 6 】

実施例 49 : 1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 2 7 7 】

## 【化 5 6】



10

## 【 0 2 7 8】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では N - メチルシクロヘキシルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{25}N_5O_2$  の質量計算値, 427.2 ;  $m/z$  実測値, 428.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 3H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.31 - 1.13 (m, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 2H)。

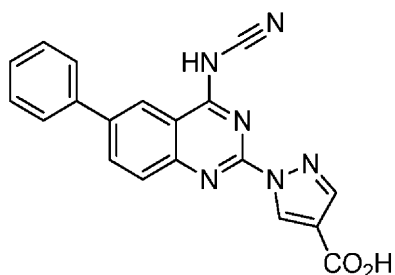
20

## 【 0 2 7 9】

実施例 50 : 1 - (4 - シアナミド - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 8 0】

## 【化 5 7】



30

## 【 0 2 8 1】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではナトリウムシアナミドを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{12}N_6O_2$  の質量計算値, 356.1 ;  $m/z$  実測値, 357.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H)。

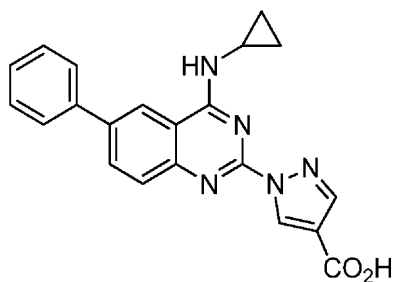
40

## 【 0 2 8 2】

実施例 51 : 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 8 3】

## 【化 5 8】



## 【 0 2 8 4 】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{17}N_5O_2$  の質量計算値, 371.1;  $m/z$  実測値, 372.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.36 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.24 - 8.22 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J = 10.5, 4.8$  Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.89 - 0.80 (m, 2H)。

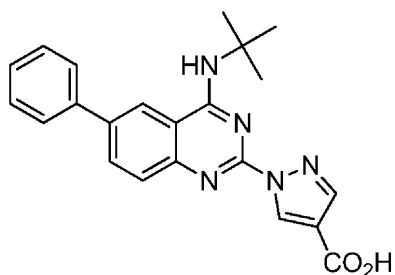
## 【 0 2 8 5 】

20

実施例 52 : 1 - ( 4 - (tert - ブチルアミノ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 8 6 】

## 【化 5 9】



30

## 【 0 2 8 7 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では tert - ブチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 387.1;  $m/z$  実測値, 388.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 12.5, 5.0$  Hz, 3H), 7.55 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 1.66 (s, 9H)。

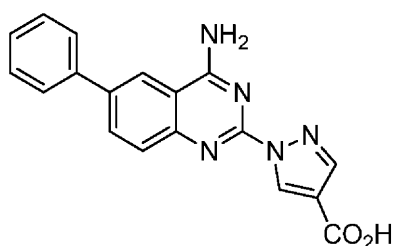
40

## 【 0 2 8 8 】

実施例 53 : 1 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 8 9 】

## 【化 6 0】



## 【 0 2 9 0】

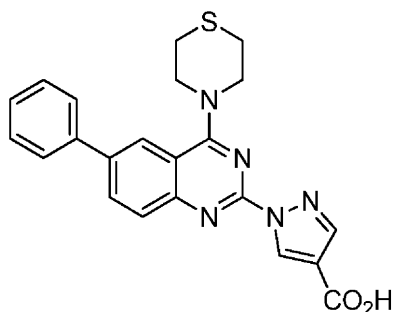
実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではアンモニア / ジオキサンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{18}H_{13}N_5O_2$  の質量計算値, 331.1;  $m/z$  実測値, 332.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.34 - 12.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 3H), 7.55 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H)。

## 【 0 2 9 1】

実施例 54 : 1 - (6 - フェニル - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 9 2】

## 【化 6 1】



## 【 0 2 9 3】

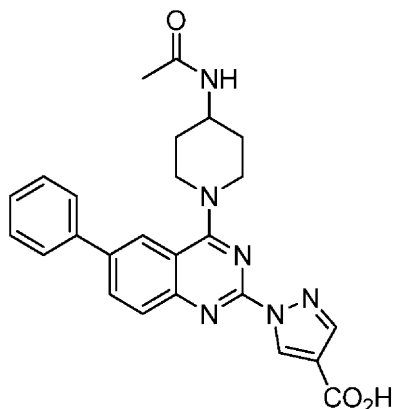
実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではチオモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_2S$  の質量計算値, 417.1;  $m/z$  実測値, 418.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.79 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 4H), 2.94 - 2.79 (m, 4H)。

## 【 0 2 9 4】

実施例 55 : 1 - (4 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 9 5】

## 【化 6 2】



10

## 【 0 2 9 6】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では N - ( ピペリジン - 4 - イル ) アセトアミドを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{24}N_6O_3$  の質量計算値, 456.1 ;  $m/z$  実測値, 457.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.81 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 10.5, 4.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.38 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.52 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 2H)。

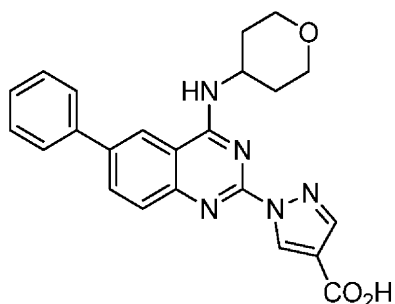
20

## 【 0 2 9 7】

実施例 56 : 1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 2 9 8】

## 【化 6 3】



30

## 【 0 2 9 9】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では 4 - アミノテトラヒドロピランを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 415.1 ;  $m/z$  実測値, 416.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 3H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.76 - 4.60 (s, 1H), 3.98 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 11.8, 10.1 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H)。

40

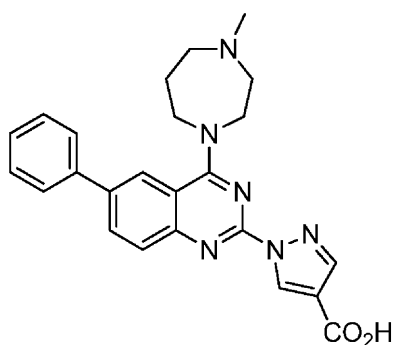
## 【 0 3 0 0】

実施例 57 : 1 - ( 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 3 0 1 】

【 化 6 4 】



10

【 0 3 0 2 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では N - メチルホモピペラジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{24}N_6O_2$  の質量計算値, 428.2 ;  $m/z$  実測値, 429.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.10 - 11.18 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 2H)。

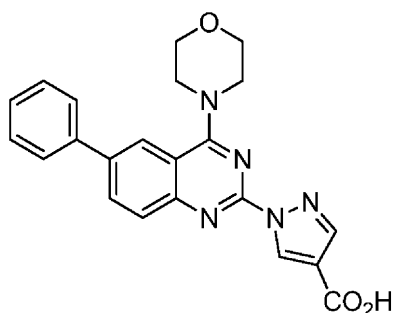
20

【 0 3 0 3 】

実施例 58 : 1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 3 0 4 】

【 化 6 5 】



30

【 0 3 0 5 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_3$  の質量計算値, 401.1 ;  $m/z$  実測値, 402.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.09 - 12.49 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J = 10.5, 4.9$  Hz, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.88 - 3.77 (m, 4H)。

40

【 0 3 0 6 】

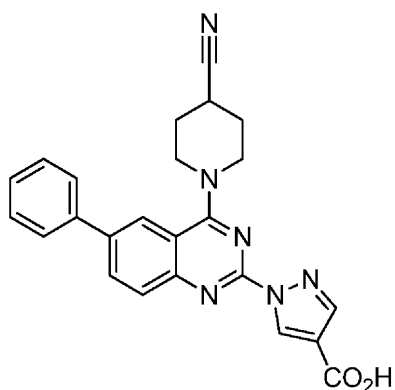
実施例 59 : 1 - ( 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 3 0 7 】

50



## 【化 6 6】



10

## 【 0 3 0 8】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェニルアニリンを用い、工程 E では 4 - シアノピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{20}N_6O_2$  の質量計算値, 424.1 ;  $m/z$  実測値, 425.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 13.35 - 12.09 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J = 10.5, 4.9$  Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (s, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H)。

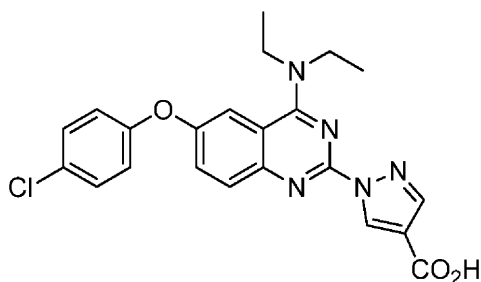
20

## 【 0 3 0 9】

実施例 60 : 1 - (6 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - (ジエチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 1 0】

## 【化 6 7】



30

## 【 0 3 1 1】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - (4 - クロロ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{20}ClN_5O_3$  の質量計算値, 437.1 ;  $m/z$  実測値, 438.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 3.68 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 1.20 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

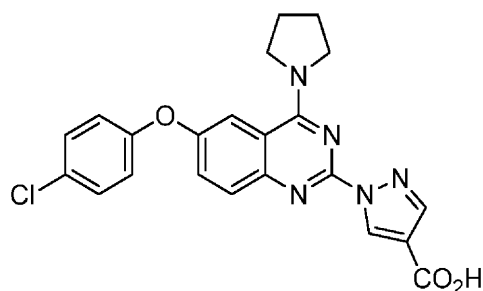
40

## 【 0 3 1 2】

実施例 61 : 1 - (6 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 1 3】

## 【化 6 8】



## 【 0 3 1 4】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{18}ClN_5O_3$  の質量計算値, 435.1 ;  $m/z$  実測値, 436.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.74 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 1.97 (t,  $J = 6.3$  Hz, 4H)。

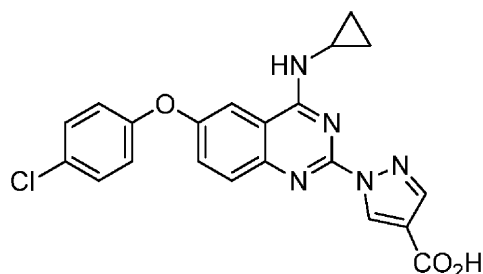
## 【 0 3 1 5】

実施例 62 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 3 1 6】

## 【化 6 9】



30

## 【 0 3 1 7】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{16}ClN_5O_3$  の質量計算値, 421.0 ;  $m/z$  実測値, 422.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.66 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 0.91 - 0.83 (m, 2H), 0.73 - 0.67 (m, 2H)。

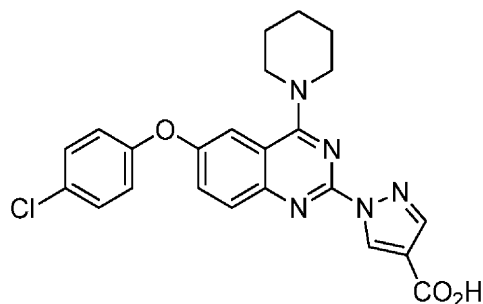
40

## 【 0 3 1 8】

実施例 63 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 1 9】

## 【化 7 0】



## 【0320】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}ClN_5O_3$  の質量計算値, 449.1 ;  $m/z$  実測値, 450.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 3.75 (d,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 1.68 (s, 2H), 1.63 (d,  $J = 3.7$  Hz, 4H)。

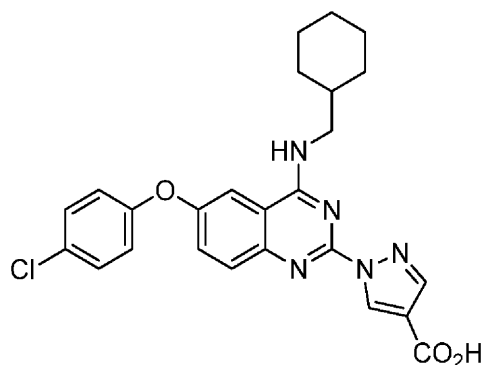
## 【0321】

実施例 64 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【0322】

## 【化 7 1】



30

## 【0323】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではシクロヘキシルメタンアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{24}ClN_5O_3$  の質量計算値, 477.2 ;  $m/z$  実測値, 478.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 3.48 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.77 (d,  $J = 11.7$  Hz, 3H), 1.67 (t,  $J = 16.5$  Hz, 3H), 1.19 (t,  $J = 11.0$  Hz, 3H), 1.03 (t,  $J = 11.3$  Hz, 2H)。

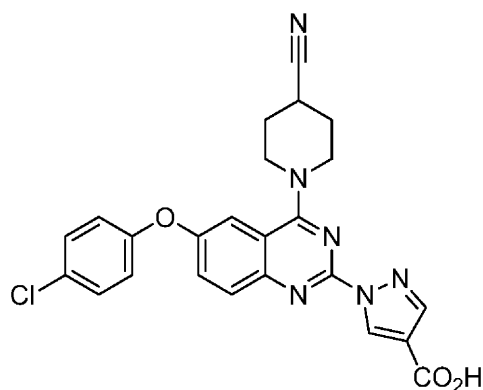
40

## 【0324】

実施例 65 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0325】

## 【化 7 2】



10

## 【0326】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E では 4 - シアノピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{19}ClN_6O_3$  の質量計算値, 474.1 ;  $m/z$  実測値, 475.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H)。

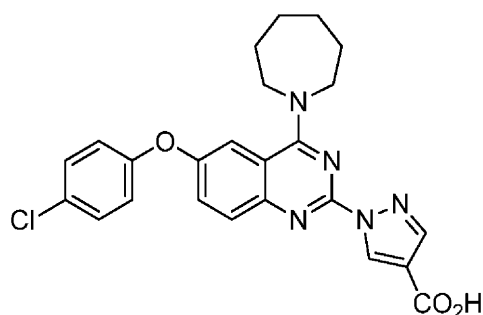
20

## 【0327】

実施例 66 : 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0328】

## 【化 7 3】



30

## 【0329】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではホモピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{22}ClN_5O_3$  の質量計算値, 474.1 ;  $m/z$  実測値, 475.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (s, 1H), 2.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H)。

40

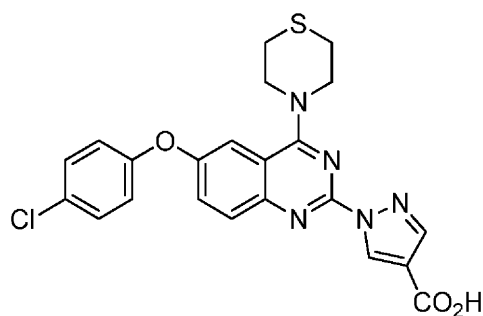
## 【0330】

実施例 67 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0331】

50

## 【化 7 4】



10

## 【 0 3 3 2】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではチオモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{18}ClN_5O_3S$  の質量計算値, 467.1 ;  $m/z$  実測値, 468.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.81 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 4H)。

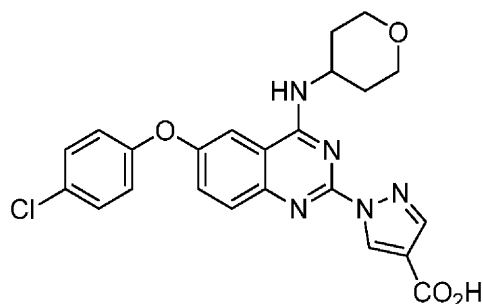
## 【 0 3 3 3】

実施例 68 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 3 3 4】

## 【化 7 5】



30

## 【 0 3 3 5】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E では 4 - アミノテトラヒドロピランを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}ClN_5O_4$  の質量計算値, 465.1 ;  $m/z$  実測値, 466.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 4.62 - 4.43 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H)。

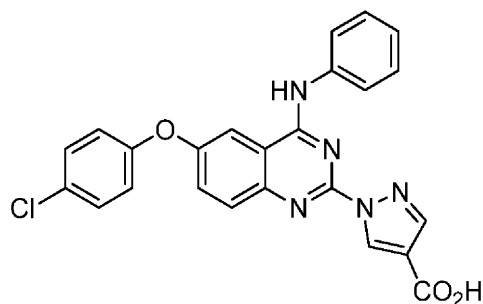
40

## 【 0 3 3 6】

実施例 69 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 3 7】

## 【化 7 6】



## 【0338】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E ではアニリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{16}ClN_5O_3$  の質量計算値, 457.1 ;  $m/z$  実測値, 458.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 3H), 7.67 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H)。

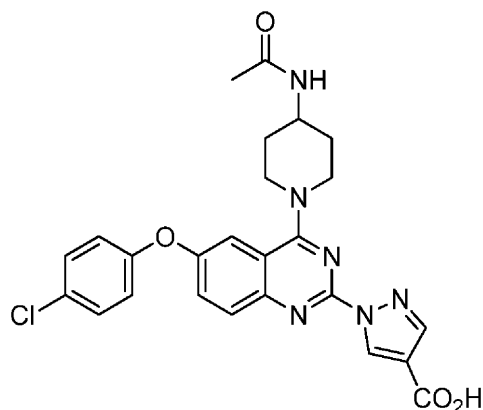
## 【0339】

20

実施例 70 : 1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル ) - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0340】

## 【化 7 7】



30

## 【0341】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E では N - ( ピペリジン - 4 - イル ) アセトアミドを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{23}ClN_6O_4$  の質量計算値, 506.2 ;  $m/z$  実測値, 507.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.83 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.4, 4.7$  Hz, 2H), 7.65 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 4.26 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 3.99 - 3.78 (s, 1H), 3.36 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 1.88 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.48 (dd,  $J = 20.8, 10.3$  Hz, 2H)。

40

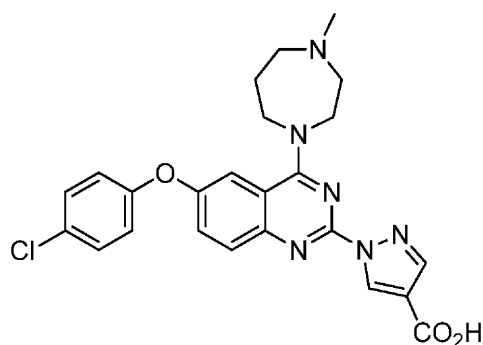
## 【0342】

実施例 71 : 1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0343】

50

## 【化 7 8】



10

## 【0344】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ( 4 - クロロ ) フェノキシアニリンを用い、工程 E では N - メチルホモピペラジンをを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}ClN_6O_3$  の質量計算値, 484.2 ;  $m/z$  実測値, 479.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 13.04 - 11.93 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.47 - 3.32 (m, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.28 (s, 2H)。

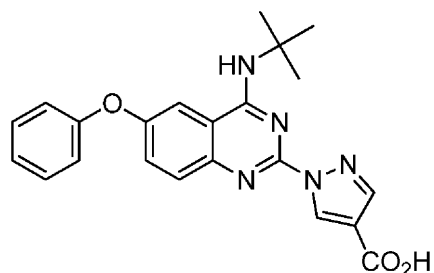
20

## 【0345】

実施例 72 : 1 - ( 4 - ( tert - ブチルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0346】

## 【化 7 9】



30

## 【0347】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェノキシアニリンを用い、工程 E では tert - ブチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 403.2 ;  $m/z$  実測値, 404.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 12.80 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (s, 1H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 1.60 (s, 9H)。

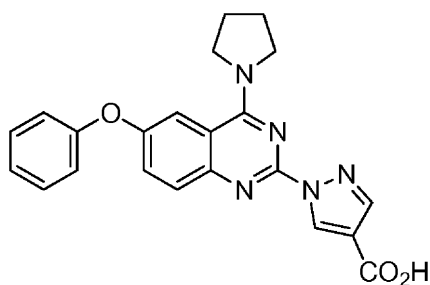
40

## 【0348】

実施例 73 : 1 - ( 6 - フェノキシ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0349】

## 【化 8 0】



## 【 0 3 5 0】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェノキシアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_3$  の質量計算値, 401.2 ;  $m/z$  実測値, 402.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 3.88 (s, 4H), 1.96 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H)。

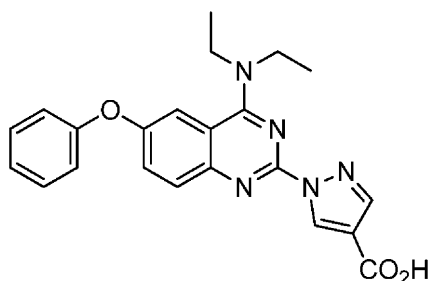
## 【 0 3 5 1】

実施例 74 : 1 - ( 4 - (ジエチルアミノ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 3 5 2】

## 【化 8 1】



30

## 【 0 3 5 3】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェノキシアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 403.2 ;  $m/z$  実測値, 404.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 9.1, 2.4$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.27 (dd,  $J = 8.9, 5.0$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.65 (q,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 1.15 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

40

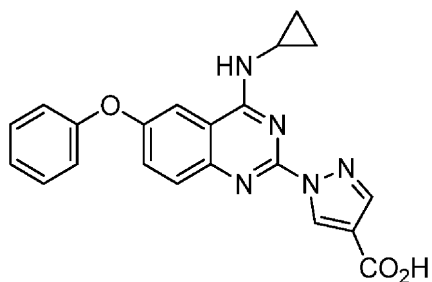
## 【 0 3 5 4】

実施例 75 : 1 - ( 4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 5 5】



## 【化 8 2】



## 【 0 3 5 6 】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェノキシアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{17}N_5O_3$  の質量計算値, 387.1;  $m/z$  実測値, 388.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.83 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 2H), 0.77 - 0.69 (m, 2H)。

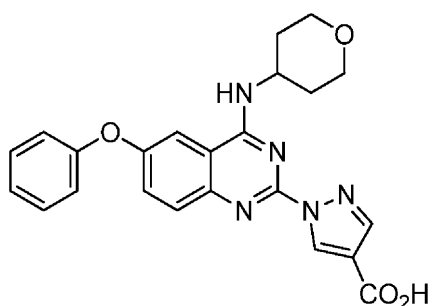
## 【 0 3 5 7 】

20

実施例 76 : 1 - (6 - フェノキシ - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 5 8 】

## 【化 8 3】



30

## 【 0 3 5 9 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - フェノキシアニリンを用い、工程 E では 4 - アミノテトラヒドロピランを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_4$  の質量計算値, 431.2;  $m/z$  実測値, 432.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.78 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J = 9.0, 2.6$  Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.7, 1.0$  Hz, 2H), 4.53 (dd,  $J = 11.4, 4.1$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H)。

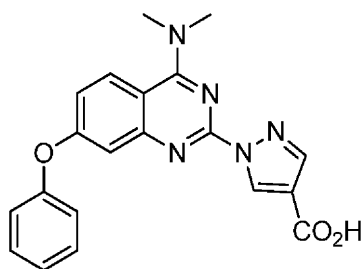
40

## 【 0 3 6 0 】

実施例 77 : 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 6 1 】

## 【化 8 4】



## 【0362】

10

工程 A：エチル 1 - ( N - ( エトキシカルボニル ) - N ' - ( 3 - フェノキシフェニル ) カルバミミドイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの調製。3 - フェノキシアニリン ( 0 . 9 3 g、5 . 0 m m o l ) と D C M ( 1 7 m L ) との混合物に未希釈のイソシアン酸エトキシカルボニル ( 0 . 6 5 m L、5 . 5 m m o l ) を加え、得られた溶液を 1 5 分撹拌した。エチルピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 0 . 7 7 g、5 . 5 m m o l ) と、未希釈のジイソプロピルカルボジイミド ( 0 . 7 8 m L、5 . 0 m m o l ) を順に反応混合物に加えた。溶液を 2 4 時間撹拌し、次に濃縮した。氷浴中で残渣をエーテル ( 1 0 m L ) と共に 3 時間撹拌し、次に濾過した。残渣を F C C ( 0 ~ 2 5 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、表題化合物を得た ( 1 . 6 g、7 6 %、純度約 7 0 % )。MS ( E S I / C I ) :  $C_{22}H_{22}N_4O_5$  の質量計算値 : 4 2 2 . 1 ; m / z 実測値 : 4 2 3 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

## 【0363】

工程 B：エチル 1 - ( 4 - オキソ - 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの調製。エチル 1 - ( N - ( エトキシカルボニル ) - N ' - ( 3 - フェノキシフェニル ) カルバミミドイル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 1 . 5 1 g、約 2 . 5 1 m m o l ) / ジクロロエタン ( D C E ) ( 1 8 m L ) 溶液に、2 分かけて未希釈の  $TiCl_4$  ( 1 . 1 8 m L、1 0 . 7 m m o l ) を加えた。次に混合物を還流温度にて 2 時間加熱し、次に氷浴中で冷却した。E t O H ( 5 0 m L ) を加え、混合物を 3 時間撹拌した。得られた沈殿を濾過により回収し、冷 E t O H で洗浄し、乾燥させて表題化合物を得た ( 0 . 7 7 g、5 7 % )。MS ( E S I / C I ) :  $C_{20}H_{16}N_4O_4$  の質量計算値 : 3 7 6 . 1 ; m / z 実測値 : 3 7 7 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> ) : 1 2 . 8 5 ( s、1 H )、9 . 0 0 ( d、J = 0 . 5 H z、1 H )、8 . 3 1 ( s、1 H )、8 . 1 3 ( d、J = 8 . 8 H z、1 H )、7 . 5 8 - 7 . 4 5 ( m、2 H )、7 . 3 8 - 7 . 2 7 ( m、1 H )、7 . 2 6 - 7 . 2 0 ( m、2 H )、7 . 1 8 ( d d、J = 8 . 8、2 . 4 H z、1 H )、6 . 9 8 ( s、1 H )、4 . 3 9 - 4 . 1 3 ( m、2 H )、1 . 4 2 - 1 . 2 1 ( m、3 H )。

30

## 【0364】

工程 C：エチル 1 - ( 4 - クロロ - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートの調製。上記のエチル 1 - ( 4 - オキソ - 7 - フェノキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート ( 0 . 3 1 g、0 . 8 2 m m o l ) と  $POCl_3$  ( 3 . 0 8 m L、3 2 . 9 m m o l ) の混合物を加熱して 3 時間還流した。混合物を室温に冷却し、次に濃縮した。なるべく D C M を持ち込まないように残渣を回収し、F C C により精製し ( 0 ~ 2 5 % E t O A c / ヘキサン ) で溶出し、表題化合物を得た ( 2 5 0 m g、7 7 % )。<sup>1</sup>H N M R ( 6 0 0 M H z、D M S O - d<sub>6</sub> ) : 9 . 0 6 ( d、J = 0 . 7 H z、1 H )、8 . 3 5 ( d、J = 9 . 2 H z、1 H )、8 . 2 3 ( d d、J = 1 0 . 6、6 . 6 H z、1 H )、7 . 6 3 - 7 . 5 9 ( m、1 H )、7 . 6 0 - 7 . 5 4 ( m、2 H )、7 . 4 1 - 7 . 3 6 ( m、1 H )、7 . 3 1 - 7 . 2 9 ( m、2 H )、7 . 1 8 ( d、J = 2 . 4 H z、1 H )、4 . 3 0 ( q、J = 7 . 1 H z、2 H )、1 . 3 5 - 1 . 2 4 ( t、J = 7 . 2 H z、3 H

40

50

）。

【0365】

工程D：エチル1-（4-（ジメチルアミノ）-7-フェノキシキナゾリン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの調製。ジメチルアミン（2M、0.44mL、0.88mmol）のTHF溶液を上記エチル1-（4-クロロ-7-フェノキシキナゾリン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（70mg、0.18mmol）とTHF（1.4mL）の溶液に加えた。混合物を1時間攪拌し、次に濃縮した。残渣をエタノールで粉碎し、表題化合物を得た（45mg、63%）。MS（ESI/CI）： $C_{22}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値：403.1； $m/z$ 実測値：404.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（400MHz，DMSO- $d_6$ ）：9.02（s，1H），8.31（d，J=9.3Hz，1H），8.12（s，1H），7.53（dd，J=11.1，4.8Hz，2H），7.32（t，J=7.4Hz，1H），7.27-7.21（m，2H），7.18（dd，J=9.3，2.7Hz，1H），6.96（d，J=2.7Hz，1H），4.27（q，J=7.1Hz，2H），3.46（s，6H），1.30（t，J=7.1Hz，3H）。

10

【0366】

工程E：1-（4-（ジメチルアミノ）-7-フェノキシキナゾリン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製。エチル1-（4-（ジメチルアミノ）-7-フェノキシキナゾリン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（35mg、0.09mmol）と1M KOH水溶液（0.43mL、0.43mmol）とTHF（1.3mL）との混合物を、急速に攪拌しながら40℃で48時間加熱した。次に混合物を濃縮し、氷浴で冷却し、混合物が弱酸性を帯びる（pH ca 5~6）ようになるまで1MのHCl水溶液を加えた。得られた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させて最終的に表題化合物を得た（22mg、68%）。MS（ESI）： $C_{20}H_{17}N_5O_3$ 、375.1； $m/z$ 実測値、376.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，DMSO- $d_6$ ）：12.73（s，1H），8.98（d，J=0.6Hz，1H），8.31（d，J=9.3Hz，1H），8.07（s，1H），7.52（ddd，J=7.6，5.9，2.2Hz，2H），7.36-7.28（m，1H），7.28-7.20（m，2H），7.17（dd，J=9.3，2.7Hz，1H），6.97（d，J=2.7Hz，1H），3.46（s，6H）。

20

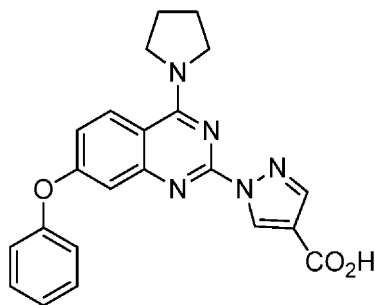
30

【0367】

実施例78：1-（7-フェノキシ-4-（ピロリジン-1-イル）キナゾリン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0368】

【化85】



40

【0369】

実施例77と同様の方法で、工程Aでは3-フェノシアニリンを用い、工程Dではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS（ESI）： $C_{22}H_{19}N_5O_3$ の質量計算値，401.1； $m/z$ 実測値，402.3[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR（500MHz，DMSO- $d_6$ ）：12.72（s，1H），8.97（d，J=0.6Hz，1H），8.38（d，J=9.3Hz，1H），8.06（d，J=0.6Hz，1H），7.56-7.46（m，2H），7.35-7.27（m，1H），7.26-7.19（m

50

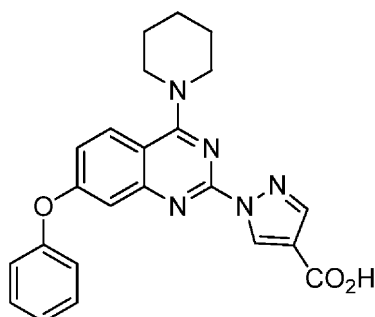
, 2 H), 7.16 (dd,  $J = 9.3, 2.7$  Hz, 1 H), 6.97 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1 H), 3.97 (s, 4 H), 2.01 (s, 4 H)。

【0370】

実施例79：1-(7-フェノキシ-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0371】

【化86】



10

【0372】

実施例77と同様の方法で、工程Aでは3-フェノキシアニリンを用い、工程Dではピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS(ESI):  $C_{23}H_{21}N_5O_3$ の質量計算値, 415.1;  $m/z$ 実測値, 416.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(500 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.74 (s, 1 H), 8.97 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.56-7.49 (m, 2 H), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 7.25-7.21 (m, 3 H), 6.99 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H), 3.86 (s, 4 H), 1.74 (s, 6 H)。

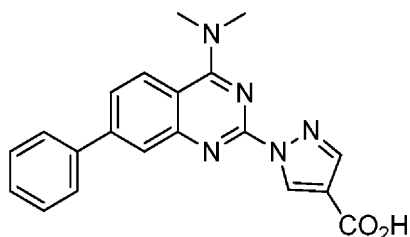
20

【0373】

実施例80：1-(4-(ジメチルアミノ)-7-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0374】

【化87】



30

【0375】

実施例77と同様の方法で、工程Aでは3-フェニルアニリンを用い、工程Dではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS(ESI):  $C_{20}H_{17}N_5O_2$ の質量計算値, 359.1;  $m/z$ 実測値, 360.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.13 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1 H), 8.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1 H), 7.89-7.81 (m, 3 H), 7.59-7.48 (m, 2 H), 7.53-7.44 (m, 1 H), 3.59 (s, 6 H)。

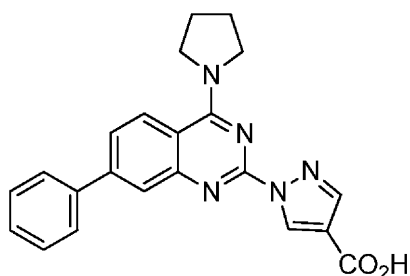
40

【0376】

実施例81：1-(7-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0377】

## 【化 8 8】



## 【 0 3 7 8】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェニルアニリンを用い、工程 D ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 385.1 ;  $m/z$  実測値, 386.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.08 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 3H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 4.07 (s, 4H), 2.05 (s, 4H)。

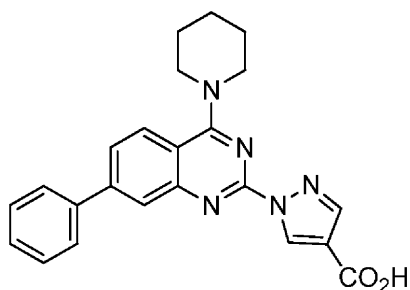
## 【 0 3 7 9】

実施例 82 : 1 - ( 7 - フェニル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 3 8 0】

## 【化 8 9】



30

## 【 0 3 8 1】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェニルアニリンを用い、工程 D ではピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 399.1 ;  $m/z$  実測値, 400.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.80 (s, 1H), 9.03 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 1.77 (s, 6H)。

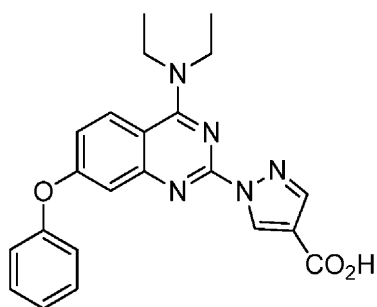
## 【 0 3 8 2】

40

実施例 83 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 8 3】

## 【化 9 0】



## 【 0 3 8 4】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 403.1 ;  $m/z$  実測値, 404.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.91 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 9.3, 2.7$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.82 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 1.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

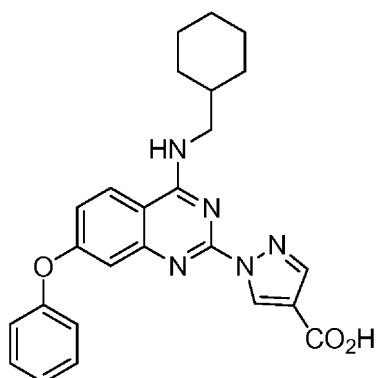
## 【 0 3 8 5】

実施例 84 : 1 - ( 4 - ( (シクロヘキシルメチル) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 3 8 6】

## 【化 9 1】



## 【 0 3 8 7】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではシクロヘキシルメタンアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{25}H_{25}N_5O_3$  の質量計算値, 443.2 ;  $m/z$  実測値, 444.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.51 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 7H), 1.27 - 1.11 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)。

30

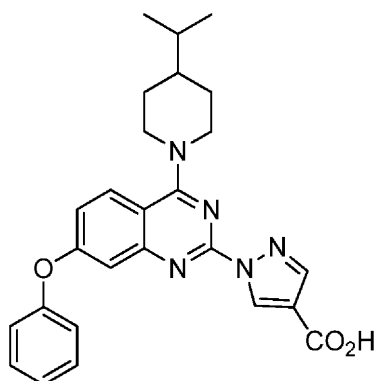
40

## 【 0 3 8 8】

実施例 85 : 1 - ( 4 - ( 4 - イソプロピルピペリジン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 8 9】

## 【化 9 2】



10

## 【0390】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D では 4 - イソプロピルピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{27}N_5O_3$  の質量計算値, 457.2 ;  $m/z$  実測値, 458.4  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.23 (m, 3H), 6.99 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.84 (d,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 1.56 - 1.33 (m, 4H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)

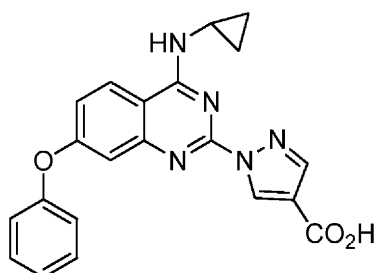
20

## 【0391】

実施例 86 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0392】

## 【化 9 3】



30

## 【0393】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{17}N_5O_3$  の質量計算値, 387.1 ;  $m/z$  実測値, 388.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.74 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (s, 1H), 7.24 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H)。

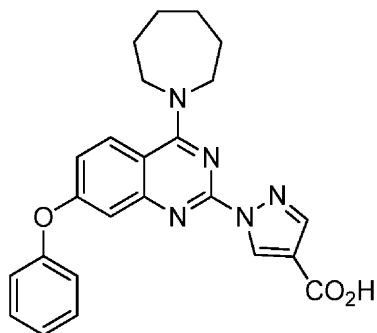
40

## 【0394】

実施例 87 : 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0395】

## 【化 9 4】



10

## 【 0 3 9 6】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではホモピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}N_5O_3$  の質量計算値, 429.1 ;  $m/z$  実測値, 430.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.72 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.21 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.5, 0.9$  Hz, 2H), 7.16 (dd,  $J = 9.3, 2.7$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 1.95 (s, 4H), 1.58 (s, 4H)。

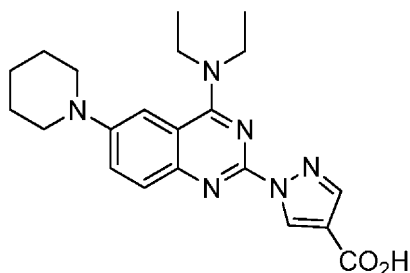
20

## 【 0 3 9 7】

実施例 88 : 1 - (4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 3 9 8】

## 【化 9 5】



30

## 【 0 3 9 9】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 4 - ピペリジン - 1 - イル - アニリンを用い、工程 D ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{26}N_6O_2$  の質量計算値, 394.2 ;  $m/z$  実測値, 395.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.89 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.78 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 3.28 - 3.23 (m, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

40

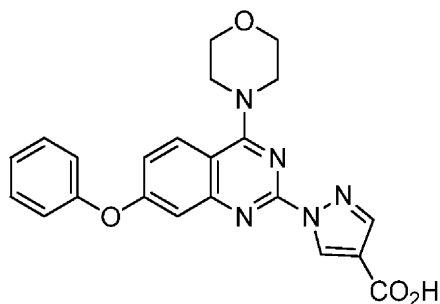
## 【 0 4 0 0】

実施例 89 : 1 - (4 - モルホリノ - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 0 1】



## 【化 9 6】



## 【 0 4 0 2】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_4$  の質量計算値, 417.1 ;  $m/z$  実測値, 418.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.02 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.94 - 3.92 (m, 4H), 3.88 - 3.76 (m, 4H)。

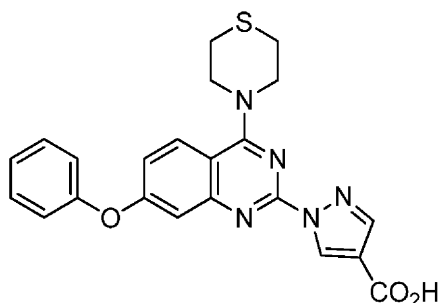
## 【 0 4 0 3】

実施例 90 : 1 - (7 - フェノキシ - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 4 0 4】

## 【化 9 7】



30

## 【 0 4 0 5】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではチオモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_3S$  の質量計算値, 433.1 ;  $m/z$  実測値, 434.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.04 - 8.97 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 2.96 - 2.86 (m, 4H)。

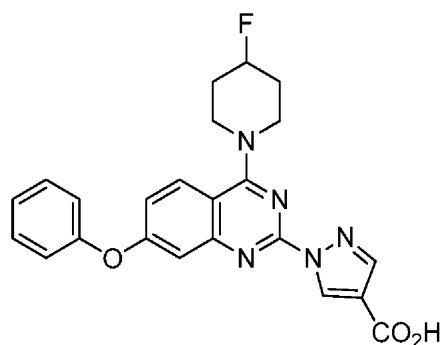
## 【 0 4 0 6】

実施例 91 : 1 - (4 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【 0 4 0 7】

## 【化 9 8】



10

## 【 0 4 0 8】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D では 4 - フルオロピペリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}FN_5O_3$  の質量計算値, 433.2 ;  $m/z$  実測値, 434.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.02 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.06 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.14 - 4.92 (m, 1H), 4.06 - 3.65 (m, 4H), 2.23 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 2H)。

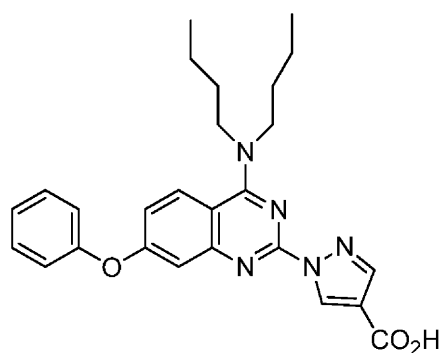
## 【 0 4 0 9】

20

実施例 92 : 1 - ( 4 - (ジブチルアミノ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 1 0】

## 【化 9 9】



30

## 【 0 4 1 1】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではジブチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{26}H_{29}N_5O_3$  の質量計算値, 459.2 ;  $m/z$  実測値, 460.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 3H), 7.04 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 1.79 (dt,  $J = 15.3, 7.7$  Hz, 4H), 1.44 - 1.38 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H)。

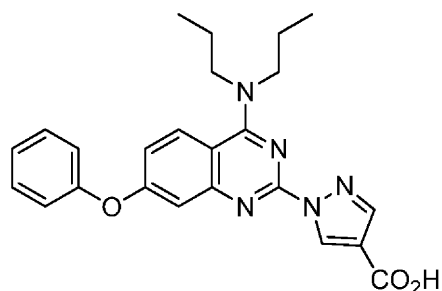
40

## 【 0 4 1 2】

実施例 93 : 1 - ( 4 - (ジプロピルアミノ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 1 3】

## 【化 1 0 0】



## 【 0 4 1 4】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではジプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{25}N_5O_3$  の質量計算値, 431.2 ;  $m/z$  実測値, 432.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 3H), 7.04 (s, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 1.93 - 1.70 (m, 4H), 0.98 - 0.96 (m, 6H)。

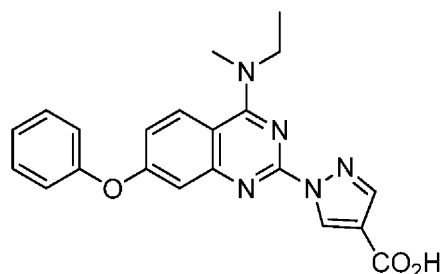
## 【 0 4 1 5】

実施例 94 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 4 1 6】

## 【化 1 0 1】



30

## 【 0 4 1 7】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D では N - メチルエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{19}N_5O_3$  の質量計算値, 389.2 ;  $m/z$  実測値, 390.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.97 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

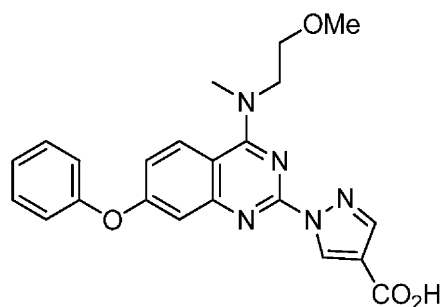
40

## 【 0 4 1 8】

実施例 95 : 1 - ( 4 - ( ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 1 9】

## 【化 1 0 2】



## 【 0 4 2 0】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D では 2 - メトキシ - N - メチルエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_4$  の質量計算値, 419.2 ;  $m/z$  実測値, 420.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.98 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J = 9.3, 2.5$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.07 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

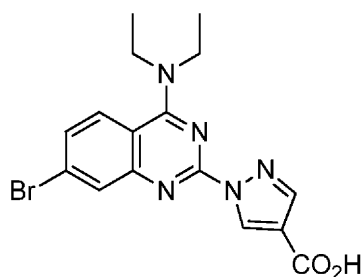
## 【 0 4 2 1】

20

実施例 96 : 1 - (7 - ブロモ - 4 - (ジエチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 2 2】

## 【化 1 0 3】



30

## 【 0 4 2 3】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - ブロモアニリンを用い、工程 D ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{16}H_{16}BrN_5O_2$  の質量計算値, 389.1 ;  $m/z$  実測値, 390.0  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 3.83 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 1.44 - 1.33 (m, 6H)。

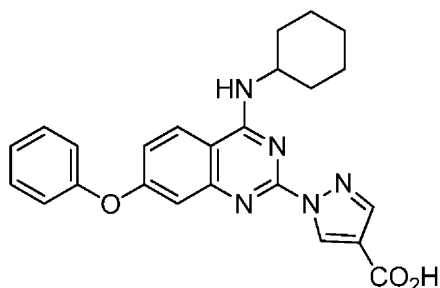
40

## 【 0 4 2 4】

実施例 97 : 1 - (4 - (シクロヘキシルアミノ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 2 5】

## 【化 104】



## 【0426】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではシクロヘキシルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}N_5O_3$  の質量計算値, 429.2 ;  $m/z$  実測値, 430.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.97 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.82 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.68 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 4H), 1.29 - 1.13 (m, 1H)。

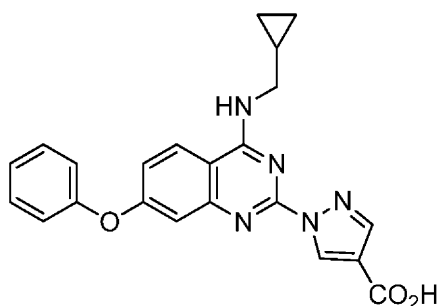
## 【0427】

20

実施例 98 : 1 - (4 - ((シクロプロピルメチル)アミノ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0428】

## 【化 105】



30

## 【0429】

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D ではシクロプロピルメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_3$  の質量計算値, 401.2 ;  $m/z$  実測値, 402.1  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.72 - 3.28 (m, 2H), 1.33 - 1.14 (m, 1H), 0.58 - 0.46 (m, 2H), 0.43 - 0.32 (m, 2H)。

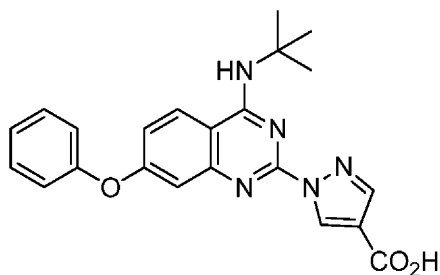
40

## 【0430】

実施例 99 : 1 - (4 - (tert - ブチルアミノ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0431】

## 【化 106】



## 【0432】

10

実施例 77 と同様の方法で、工程 A では 3 - フェノキシアニリンを用い、工程 D では 2 - メチルプロパン 2 - アミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 403.2 ;  $m/z$  実測値, 404.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.87 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.24 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.97 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.61 (s, 9H)。

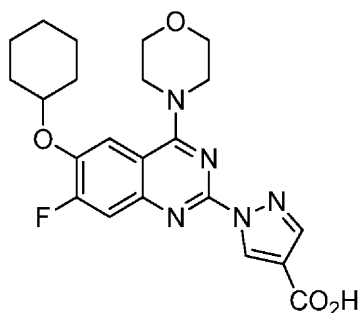
## 【0433】

実施例 100 : 1 - (7 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【0434】

## 【化 107】



30

## 【0435】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - フルオロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{24}FN_5O_4$  の質量計算値, 441.5 ;  $m/z$  実測値, 442.3  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.68 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.29 (m, 6H)。

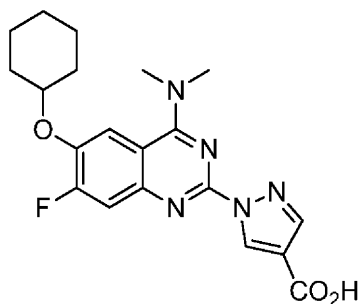
40

## 【0436】

実施例 101 : 1 - (7 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ジメチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0437】

## 【化 108】



## 【0438】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - フルオロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI):  $C_{20}H_{22}FN_5O_3$  の質量計算値, 399.4;  $m/z$  実測値, 400.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.77 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.43 (s, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.64 - 1.25 (m, 6H)。

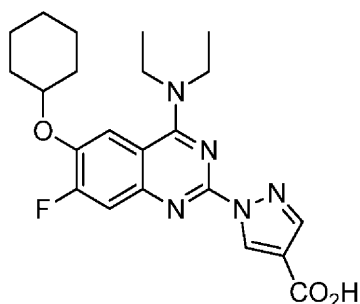
## 【0439】

20

実施例 102: 1 - (7 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0440】

## 【化 109】



30

## 【0441】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - フルオロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI):  $C_{22}H_{26}FN_5O_3$  の質量計算値, 427.5;  $m/z$  実測値, 428.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.78 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.79 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.64 - 1.26 (m, 12H)。

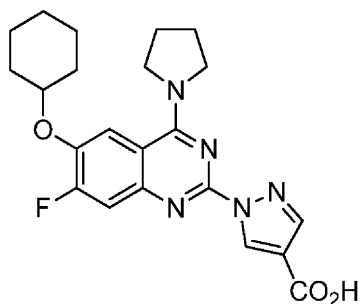
40

## 【0442】

実施例 103: 1 - (7 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0443】

## 【化 1 1 0】



## 【0 4 4 4】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - フルオロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{24}FN_5O_3$  の質量計算値, 425.5 ;  $m/z$  実測値, 426.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.73 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.74 (s, 2H), 1.63 - 1.27 (m, 6H)。

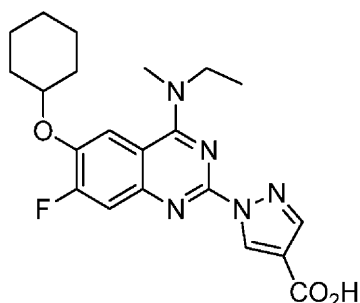
## 【0 4 4 5】

実施例 104 : 1 - (7 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (エチル(メチル)アミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【0 4 4 6】

## 【化 1 1 1】



30

## 【0 4 4 7】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - フルオロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{24}FN_5O_3$  の質量計算値, 413.5 ;  $m/z$  実測値, 414.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.80 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.64 - 1.26 (m, 9H)。

## 【0 4 4 8】

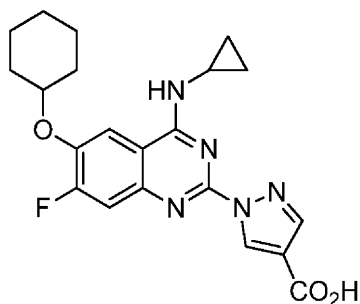
40

実施例 105 : 1 - (7 - フルオロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (シクロプロピルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0 4 4 9】



## 【化 1 1 2】



## 【 0 4 5 0】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - フルオロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{22}FN_5O_3$  の質量計算値, 411.4 ;  $m/z$  実測値, 412.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.64 - 1.26 (m, 6H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 2H)。

## 【 0 4 5 1】

20

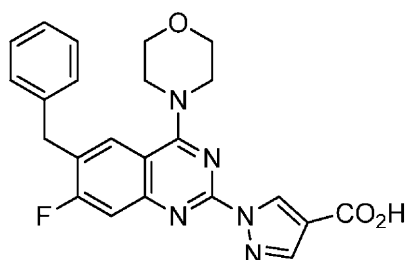
実施例 106 ~ 135 は想定される実施例であり、上記の一般的スキームを用いて合成され得る。

## 【 0 4 5 2】

実施例 106 : 1 - (6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 5 3】

## 【化 1 1 3】



30

## 【 0 4 5 4】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}FN_5O_3$  に予想される質量計算値, 433.2

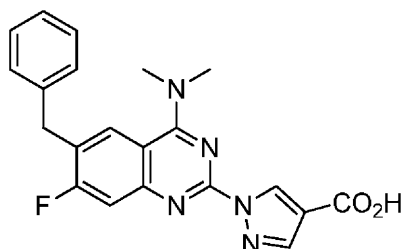
## 【 0 4 5 5】

40

実施例 107 : 1 - (6 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 5 6】

## 【化 1 1 4】



## 【 0 4 5 7】

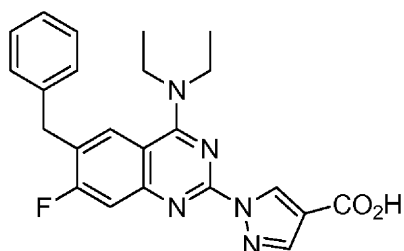
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{18}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 391 . 1

## 【 0 4 5 8】

実施例 108 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 5 9】

## 【化 1 1 5】



## 【 0 4 6 0】

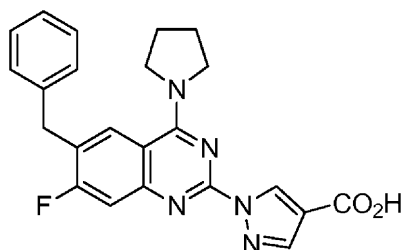
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{22}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 419 . 2

## 【 0 4 6 1】

実施例 109 : 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 6 2】

## 【化 1 1 6】



## 【 0 4 6 3】

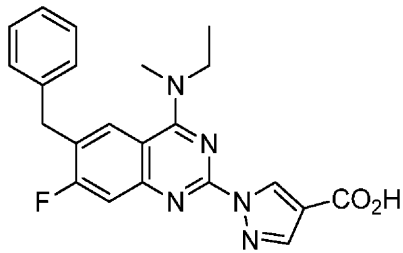
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 417 . 2

## 【 0 4 6 4】

実施例 110 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 4 6 5 】

【 化 1 1 7 】



【 0 4 6 6 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{20}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 405 . 2

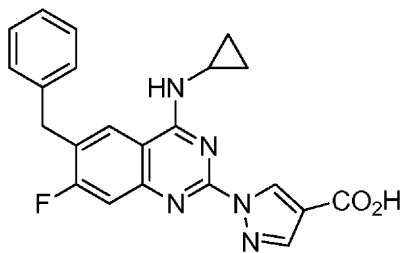
【 0 4 6 7 】

実施例 111 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 4 6 8 】

【 化 1 1 8 】

20



【 0 4 6 9 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{18}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 403 . 1

30

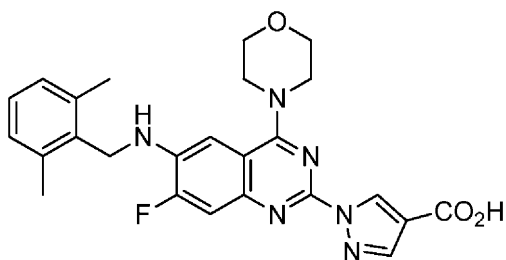
【 0 4 7 0 】

実施例 112 : 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 4 7 1 】

【 化 1 1 9 】

40



【 0 4 7 2 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{25}H_{25}FN_6O_3$  に予想される質量計算値 , 476 . 2

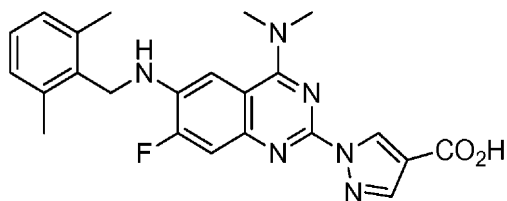
【 0 4 7 3 】

50

実施例 113 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 4 7 4 】

【 化 1 2 0 】



10

【 0 4 7 5 】

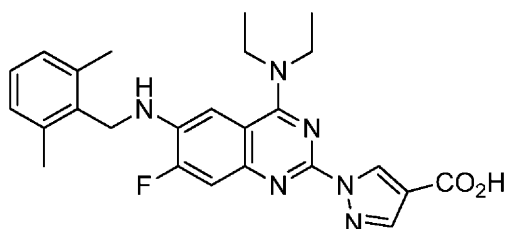
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{23}FN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 434.2

【 0 4 7 6 】

実施例 114 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 4 7 7 】

【 化 1 2 1 】



20

【 0 4 7 8 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{25}H_{27}FN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 462.2

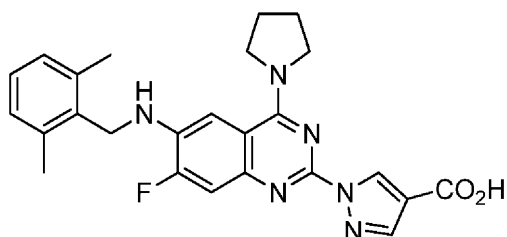
30

【 0 4 7 9 】

実施例 115 : 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 4 8 0 】

【 化 1 2 2 】



40

【 0 4 8 1 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1

50

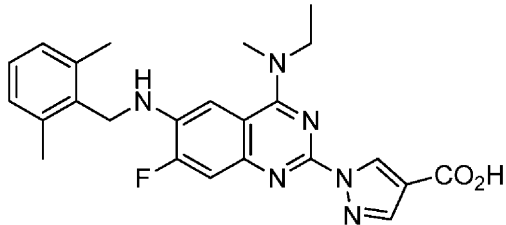
H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{25}H_{25}FN_6O_2$  に予想される質量計算値, 460.2

【0482】

実施例 116 : 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - (エチル (メチル) アミノ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0483】

【化123】



10

【0484】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{24}H_{25}FN_6O_2$  に予想される質量計算値, 448.2

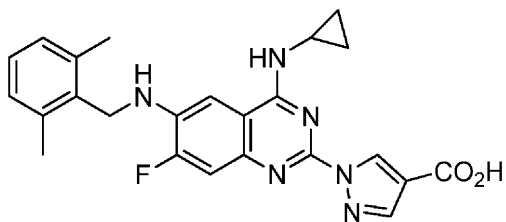
20

【0485】

実施例 117 : 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0486】

【化124】



30

【0487】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}FN_6O_2$  に予想される質量計算値, 446.2

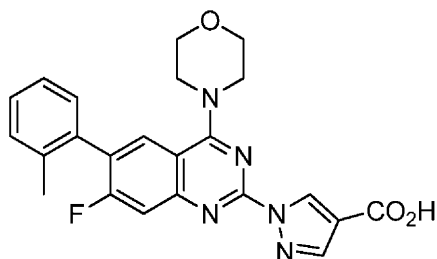
40

【0488】

実施例 118 : 1 - (7 - フルオロ - 4 - モルホリノ - 6 - (o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0489】

## 【化 1 2 5】



## 【 0 4 9 0】

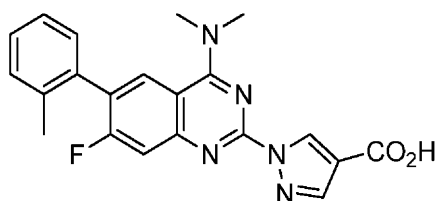
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( 10  
 o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カル  
 ボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる  
 。 MS ( ESI ) :  $C_{23}H_{20}FN_5O_3$  に予想される質量計算値 , 433 . 2

## 【 0 4 9 1】

実施例 119 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キ  
 ナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 9 2】

## 【化 1 2 6】



## 【 0 4 9 3】

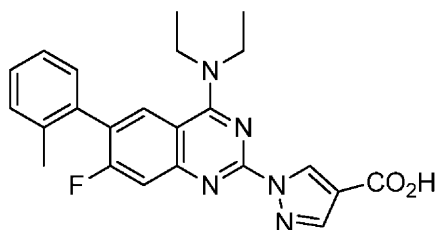
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( 20  
 o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カル  
 ボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することがで  
 きる。 MS ( ESI ) :  $C_{21}H_{18}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 391 . 1

## 【 0 4 9 4】

実施例 120 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キ  
 ナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。 30

## 【 0 4 9 5】

## 【化 1 2 7】



## 【 0 4 9 6】

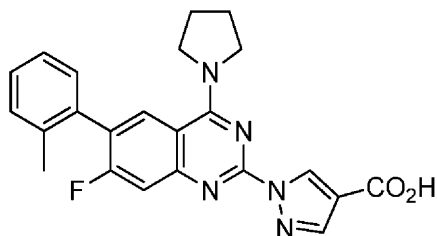
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( 40  
 o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カル  
 ボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することがで  
 きる。 MS ( ESI ) :  $C_{23}H_{22}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 419 . 2

## 【 0 4 9 7】

実施例 121 : 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 6 - ( o - トリ  
 ル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 4 9 8】

## 【化 1 2 8】



## 【 0 4 9 9】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 417.2

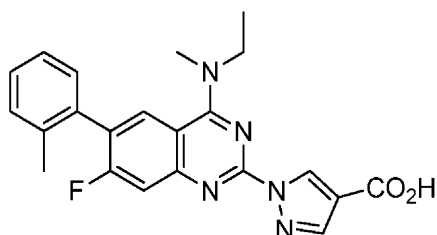
10

## 【 0 5 0 0】

実施例 122 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 5 0 1】

## 【化 1 2 9】



20

## 【 0 5 0 2】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{20}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 405.2

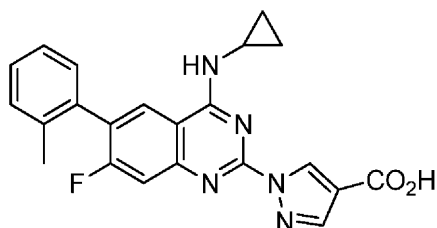
30

## 【 0 5 0 3】

実施例 123 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 5 0 4】

## 【化 1 3 0】



40

## 【 0 5 0 5】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{18}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 403.1

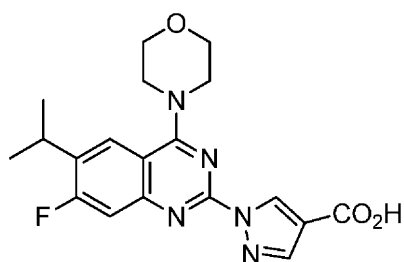
## 【 0 5 0 6】

実施例 124 : 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 5 0 7 】

【 化 1 3 1 】



【 0 5 0 8 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{19}H_{20}FN_5O_3$  に予想される質量計算値 , 385 . 2

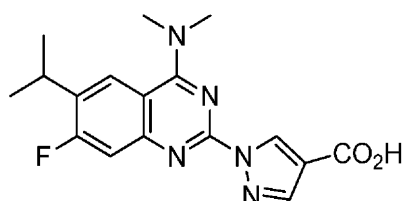
【 0 5 0 9 】

実施例 125 : 1 - ( 4 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 1 0 】

【 化 1 3 2 】

20



【 0 5 1 1 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{17}H_{18}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 343 . 1

30

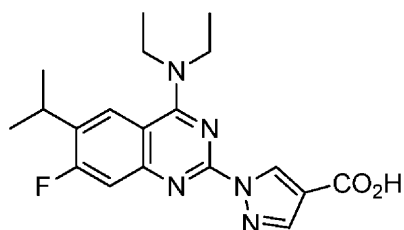
【 0 5 1 2 】

実施例 126 : 1 - ( 4 - (ジエチルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 1 3 】

【 化 1 3 3 】

40



【 0 5 1 4 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{19}H_{22}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 371 . 2

【 0 5 1 5 】

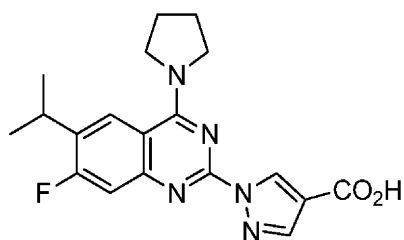
実施例 127 : 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50



【 0 5 1 6 】

【 化 1 3 4 】



【 0 5 1 7 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{19}H_{20}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 369 . 2

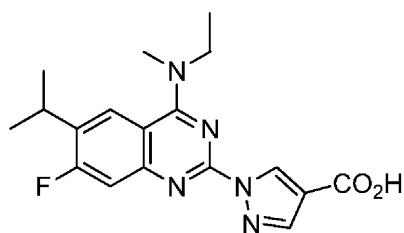
【 0 5 1 8 】

実施例 128 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 1 9 】

【 化 1 3 5 】

20



【 0 5 2 0 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{18}H_{20}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 357 . 2

30

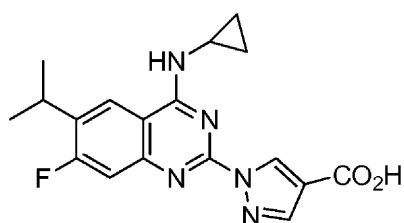
【 0 5 2 1 】

実施例 129 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 2 2 】

【 化 1 3 6 】

40



【 0 5 2 3 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{18}H_{18}FN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 355 . 1

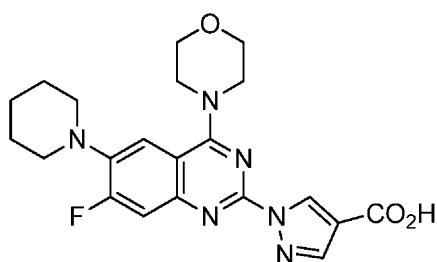
【 0 5 2 4 】

実施例 130 : 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 5 2 5 】

【 化 1 3 7 】



【 0 5 2 6 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{23}FN_6O_3$  に予想される質量計算値 , 426.2

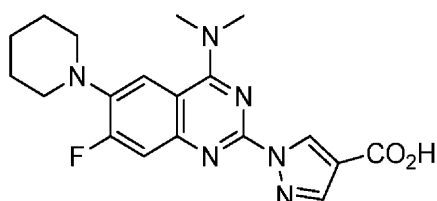
【 0 5 2 7 】

実施例 131 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 2 8 】

【 化 1 3 8 】

20



【 0 5 2 9 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{19}H_{21}FN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 384.2

30

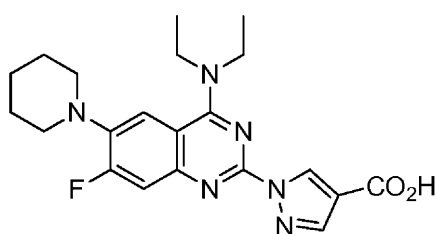
【 0 5 3 0 】

実施例 132 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 3 1 】

【 化 1 3 9 】

40



【 0 5 3 2 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{25}FN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 412.2

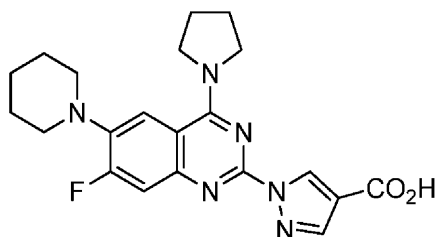
【 0 5 3 3 】

50

実施例 133 : 1 - ( 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 3 4 】

【 化 1 4 0 】



10

【 0 5 3 5 】

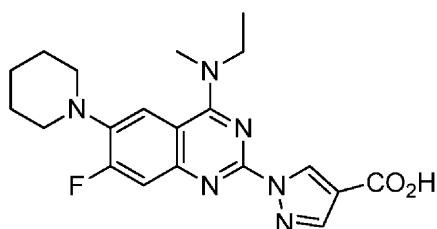
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{23}FN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 410.2

【 0 5 3 6 】

実施例 134 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 3 7 】

【 化 1 4 1 】



20

【 0 5 3 8 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{20}H_{23}FN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 398.2

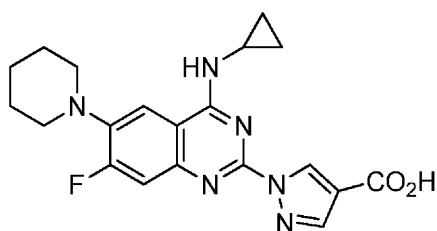
30

【 0 5 3 9 】

実施例 135 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 4 0 】

【 化 1 4 2 】



40

【 0 5 4 1 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を

50

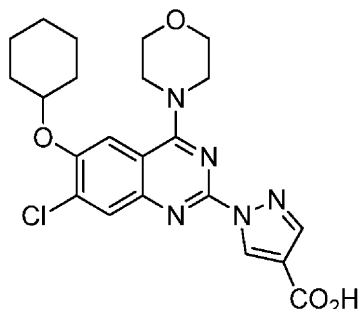
調製することができる。MS (ESI) :  $C_{20}H_{21}FN_6O_2$  に予想される質量計算値, 396.2

【0542】

実施例136 : 1 - (7 - クロロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0543】

【化143】



10

【0544】

実施例1の工程B～Fと同様の方法で、工程Bでは3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程Eではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{24}ClN_5O_4$  の質量計算値, 457.9 ; m/z 実測値, 458.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.88 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.83 (s, 4H), 1.94 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.70 - 1.33 (m, 6H)。

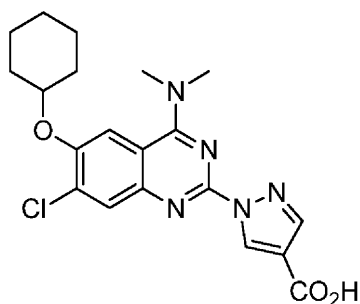
20

【0545】

実施例137 : 1 - (7 - クロロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ジメチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0546】

【化144】



30

【0547】

実施例1の工程B～Fと同様の方法で、工程Bでは3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程Eではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{20}H_{22}ClN_5O_3$  の質量計算値, 415.9 ; m/z 実測値, 416.1 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 12.77 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.44 (s, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.83 - 1.35 (m, 8H)。

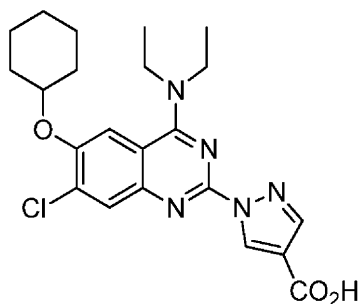
40

【0548】

実施例138 : 1 - (7 - クロロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ジエチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0549】

## 【化 1 4 5】



## 【0 5 5 0】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{26}ClN_5O_3$  の質量計算値, 443.9 ;  $m/z$  実測値, 444.2 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.80 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.33 (m, 9H)。

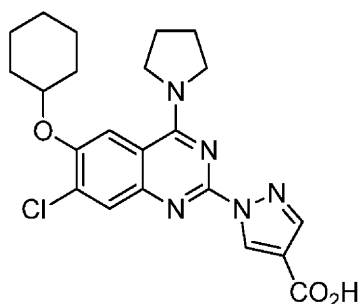
## 【0 5 5 1】

20

実施例 139 : 1 - (7 - クロロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0 5 5 2】

## 【化 1 4 6】



30

## 【0 5 5 3】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{24}ClN_5O_3$  の質量計算値, 441.9 ;  $m/z$  実測値, 442.2 [M + H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.10 - 1.88 (m, 6H), 1.83 - 1.32 (m, 8H)。

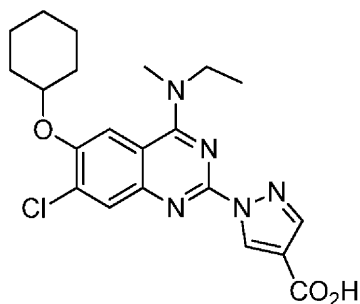
## 【0 5 5 4】

40

実施例 140 : 1 - (7 - クロロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (エチル(メチル)アミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【0 5 5 5】

## 【化 1 4 7】



## 【 0 5 5 6】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{24}ClN_5O_3$  の質量計算値, 429.9 ; m/z 実測値, 430.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 8.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.65 - 4.54 (s, 1H), 3.81 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.68 - 1.36 (m, 9H)。

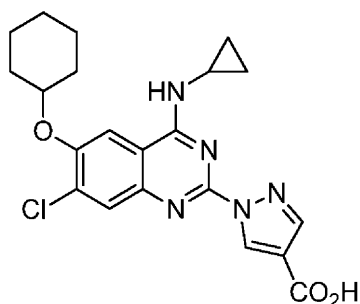
## 【 0 5 5 7】

実施例 141 : 1 - (7 - クロロ - 6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (シクロプロピルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 5 5 8】

## 【化 1 4 8】



30

## 【 0 5 5 9】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{22}ClN_5O_3$  の質量計算値, 428.1 ; m/z 実測値, 442.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 12.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.69 - 1.37 (m, 6H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.73 (s, 2H)。

40

## 【 0 5 6 0】

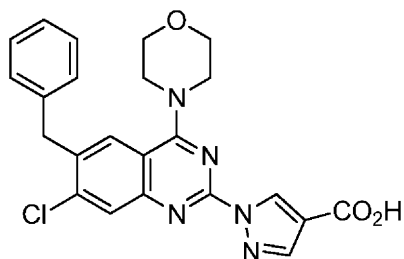
実施例 142 ~ 159 は想定される実施例であり、上記の一般的スキームを用いて合成され得る。

## 【 0 5 6 1】

実施例 142 : 1 - (6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 5 6 2】

## 【化 1 4 9】



## 【 0 5 6 3】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}ClN_5O_3$  に予想される質量計算値 , 449 . 9

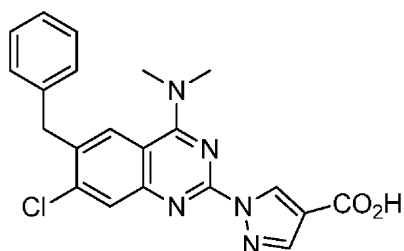
10

## 【 0 5 6 4】

実施例 143 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 5 6 5】

## 【化 1 5 0】



20

## 【 0 5 6 6】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 407 . 9

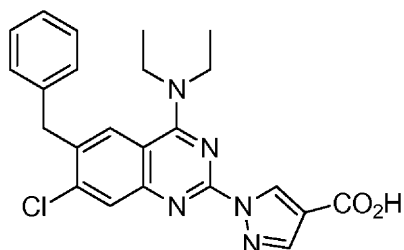
30

## 【 0 5 6 7】

実施例 144 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - (ジエチルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 5 6 8】

## 【化 1 5 1】



40

## 【 0 5 6 9】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{22}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 435 . 9

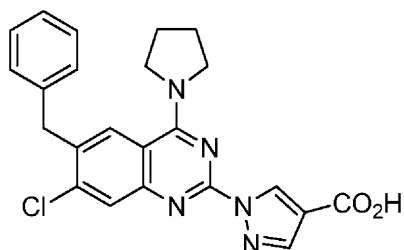
## 【 0 5 7 0】

実施例 145 : 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 5 7 1 】

【 化 1 5 2 】



【 0 5 7 2 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 433.9

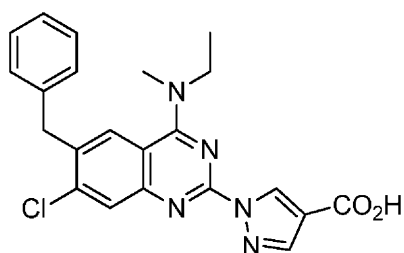
【 0 5 7 3 】

実施例 146 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 7 4 】

【 化 1 5 3 】

20



【 0 5 7 5 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{20}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 421.9

30

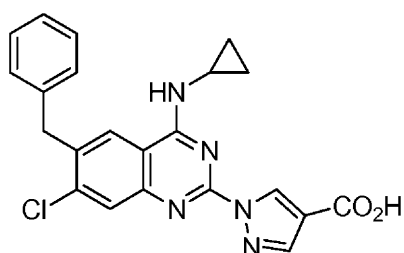
【 0 5 7 6 】

実施例 147 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 7 7 】

【 化 1 5 4 】

40



【 0 5 7 8 】

上記化合物は、実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{18}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 419.9

【 0 5 7 9 】

実施例 148 : 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 4

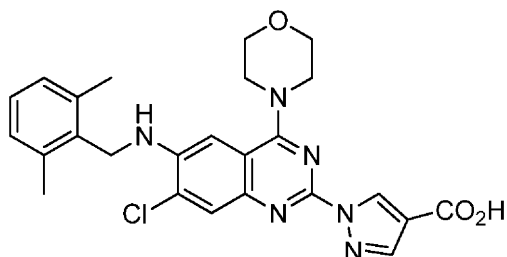
50



- モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 8 0 】

【 化 1 5 5 】



10

【 0 5 8 1 】

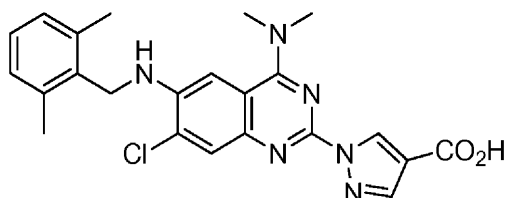
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{25}H_{25}ClN_6O_3$  に予想される質量計算値 , 492.9

【 0 5 8 2 】

実施例 149 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 8 3 】

【 化 1 5 6 】



20

【 0 5 8 4 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{23}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 450.9

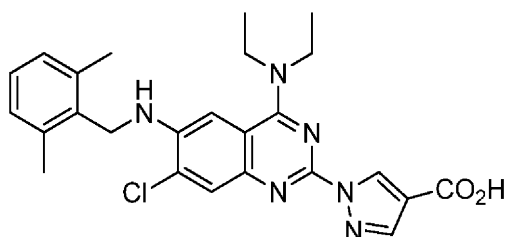
30

【 0 5 8 5 】

実施例 150 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 5 8 6 】

【 化 1 5 7 】



40

【 0 5 8 7 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{25}H_{27}ClN_6O_2$  に予想される質量計

50

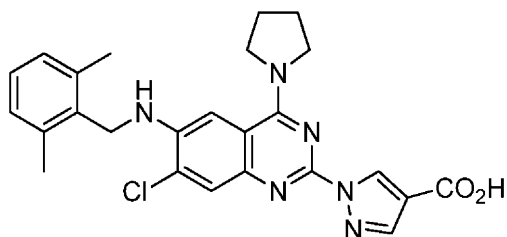
算値, 479.0

【0588】

実施例151: 1-(6-((2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-7-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0589】

【化158】



10

【0590】

実施例1と同様の方法で、工程Dではエチル 1-(6-((2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを用い、工程Eではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS(ESI):  $C_{25}H_{25}ClN_6O_2$ に予想される質量計算値, 479.0

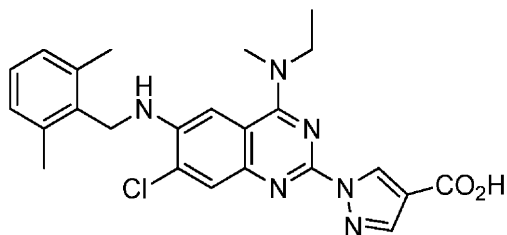
20

【0591】

実施例152: 1-(6-((2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-4-(エチル(メチル)アミノ)-7-クロロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0592】

【化159】



30

【0593】

実施例1と同様の方法で、工程Dではエチル 1-(6-((2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-7-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを用い、工程EではN-メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS(ESI):  $C_{24}H_{25}ClN_6O_2$ に予想される質量計算値, 464.9

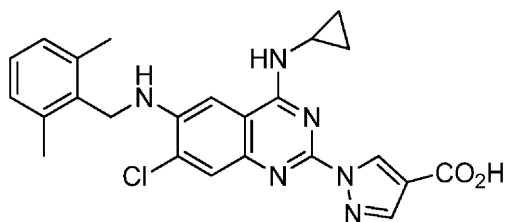
【0594】

実施例153: 1-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-((2,6-ジメチルベンジル)アミノ)-7-クロロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0595】

40

## 【化 1 6 0】



## 【 0 5 9 6】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{24}H_{23}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 462 . 9

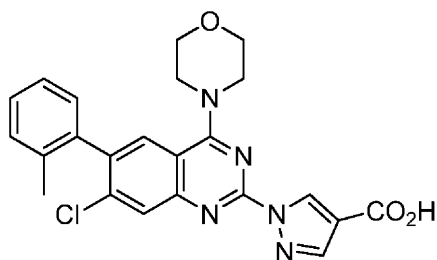
10

## 【 0 5 9 7】

実施例 154 : 1 - ( 7 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 5 9 8】

## 【化 1 6 1】



20

## 【 0 5 9 9】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}ClN_5O_3$  に予想される質量計算値 , 449 . 9

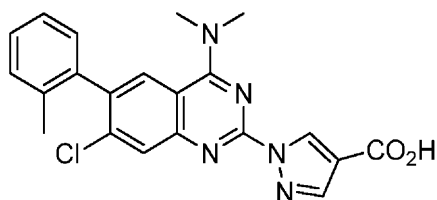
30

## 【 0 6 0 0】

実施例 155 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 0 1】

## 【化 1 6 2】



40

## 【 0 6 0 2】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 407 . 9

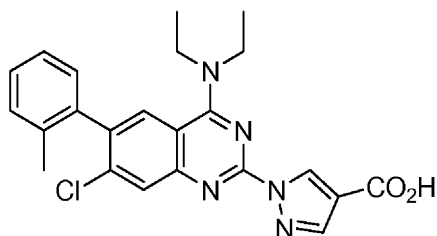
## 【 0 6 0 3】

実施例 156 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 0 4】

50

## 【化 1 6 3】



## 【 0 6 0 5】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{22}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 435 . 9

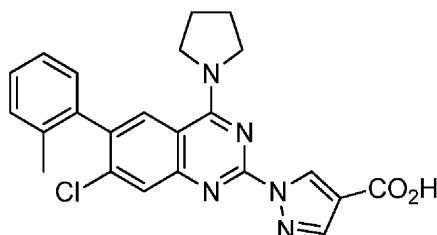
10

## 【 0 6 0 6】

実施例 157 : 1 - ( 7 - クロロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 0 7】

## 【化 1 6 4】



20

## 【 0 6 0 8】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{23}H_{20}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 433 . 9

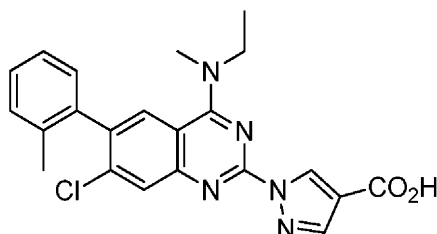
30

## 【 0 6 0 9】

実施例 158 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 1 0】

## 【化 1 6 5】



40

## 【 0 6 1 1】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{20}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 421 . 9

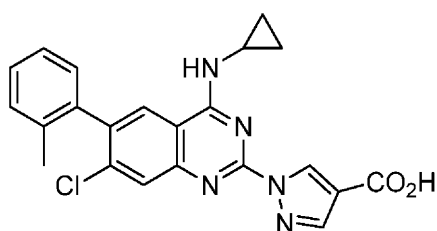
## 【 0 6 1 2】

実施例 159 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 6 1 3 】

【 化 1 6 6 】



【 0 6 1 4 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( o - トリル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{22}H_{18}ClN_5O_2$  に予想される質量計算値 , 419.9

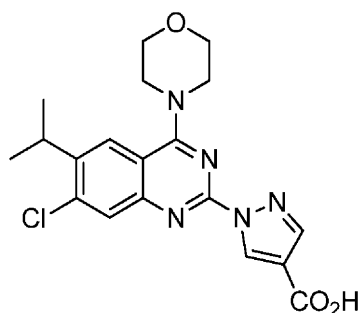
【 0 6 1 5 】

実施例 160 : 1 - ( 7 - クロロ - 6 - イソプロピル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 6 1 6 】

【 化 1 6 7 】

20



【 0 6 1 7 】

30

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{20}ClN_5O_3$  の質量計算値 , 401.9 ; m/z 実測値 , 402.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 12.77 (s, 1H) , 9.02 (s, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 7.88 (s, 2H) , 3.97 (s, 4H) , 3.81 (s, 4H) , 3.33 (s, 1H) , 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

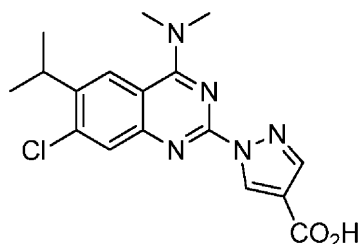
【 0 6 1 8 】

実施例 161 : 1 - ( 7 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 6 1 9 】

【 化 1 6 8 】

40



【 0 6 2 0 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI)

50

:  $C_{17}H_{18}ClN_5O_2$  の質量計算値, 359.8;  $m/z$  実測値, 360.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.49 (s, 6H), 3.39 (dt,  $J = 14.1, 7.2$  Hz, 1H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

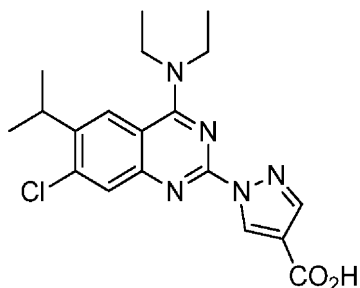
【0621】

実施例 162: 1-(7-クロロ-4-ジエチルアミノ-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0622】

【化169】

10



【0623】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3-クロロ-4-イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI):  $C_{19}H_{22}ClN_5O_2$  の質量計算値, 387.9;  $m/z$  実測値, 388.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.84 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 3.49 - 3.31 (m, 1H), 1.43 (t,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H)。

20

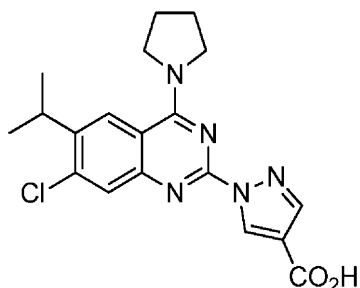
【0624】

実施例 163: 1-(7-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0625】

【化170】

30



【0626】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3-クロロ-4-イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI):  $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$  の質量計算値, 385.9;  $m/z$  実測値, 386.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.98 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

40

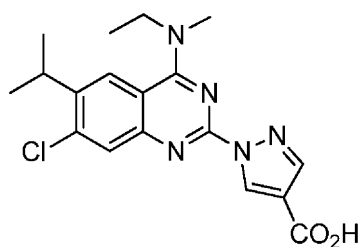
【0627】

実施例 164: 1-(7-クロロ-4-(エチル(メチル)アミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

50

【 0 6 2 8 】

【 化 1 7 1 】



【 0 6 2 9 】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{18}H_{20}ClN_5O_2$  の質量計算値, 373.9 ;  $m/z$  実測値, 374.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.99 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (dt, J = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

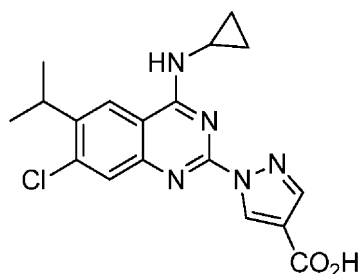
【 0 6 3 0 】

実施例 165 : 1 - (7 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

【 0 6 3 1 】

【 化 1 7 2 】



30

【 0 6 3 2 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 3 - クロロ - 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{18}H_{18}ClN_5O_2$  の質量計算値, 371.8 ;  $m/z$  実測値, 372.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.93 - 0.90 (m, 2H), 0.76 (br s, 2H)。

40

【 0 6 3 3 】

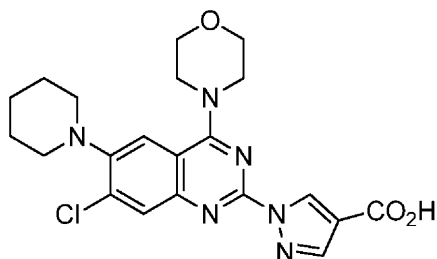
実施例 166 ~ 171 は想定される実施例であり、上記の一般的スキームを用いて合成され得る。

【 0 6 3 4 】

実施例 166 : 1 - (7 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 6 3 5 】

## 【化 1 7 3】



## 【 0 6 3 6】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{23}ClN_6O_3$  に予想される質量計算値 , 442.9

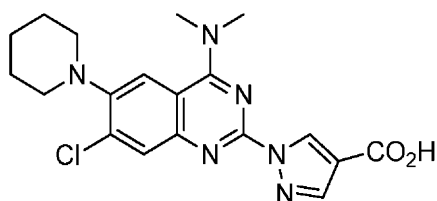
10

## 【 0 6 3 7】

実施例 167 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 3 8】

## 【化 1 7 4】



20

## 【 0 6 3 9】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{19}H_{21}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 400.9

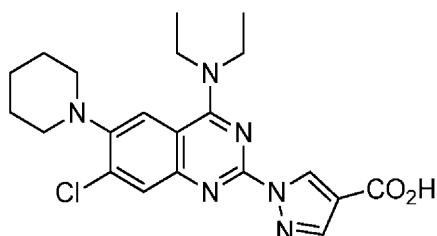
30

## 【 0 6 4 0】

実施例 168 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 4 1】

## 【化 1 7 5】



40

## 【 0 6 4 2】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{25}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 428.9

## 【 0 6 4 3】

実施例 169 : 1 - ( 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ピロリジン

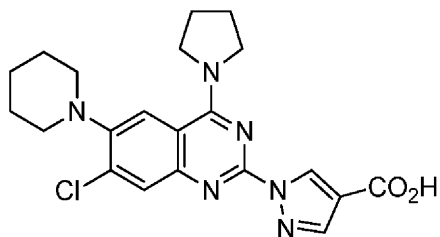
50



- 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 6 4 4 】

【 化 1 7 6 】



10

【 0 6 4 5 】

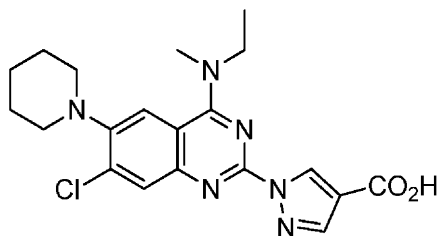
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{21}H_{23}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 410.2

【 0 6 4 6 】

実施例 170 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル) アミノ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 6 4 7 】

【 化 1 7 7 】



20

【 0 6 4 8 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - メチルエタンアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{20}H_{23}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 414.9

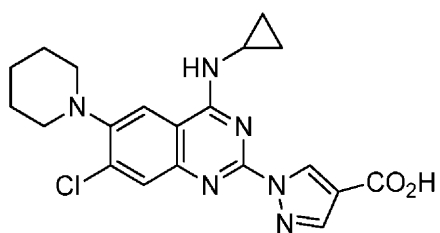
30

【 0 6 4 9 】

実施例 171 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 6 5 0 】

【 化 1 7 8 】



40

【 0 6 5 1 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 7 - クロロ - 4 - オキソ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI) :  $C_{20}H_{21}ClN_6O_2$  に予想される質量計算値 , 4

50

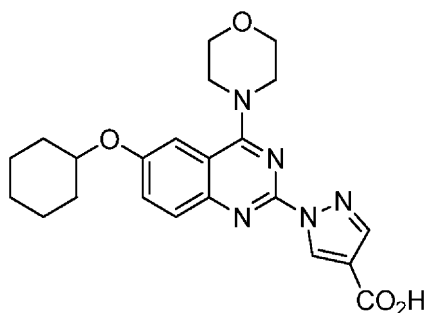
12.9

【0652】

実施例172：1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0653】

【化179】



10

【0654】

実施例1の工程B～Fと同様の方法で、工程Bでは4-シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程Eではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS(ESI):  $C_{22}H_{25}N_5O_4$ の質量計算値, 423.5;  $m/z$ 実測値, 424.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 9.1, 2.3$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.84 (s, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.62 - 1.22 (m, 6H)。

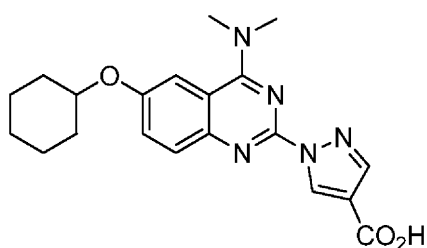
20

【0655】

実施例173：1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0656】

【化180】



30

【0657】

実施例1の工程B～Fと同様の方法で、工程Bでは4-シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程Eではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS(ESI):  $C_{20}H_{23}N_5O_3$ の質量計算値, 381.4;  $m/z$ 実測値, 382.2  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.80 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.42 (s, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.63 - 1.22 (m, 6H)。

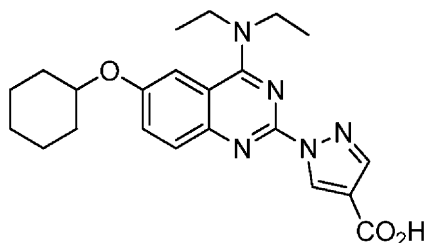
40

【0658】

実施例174：1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0659】

## 【化 1 8 1】



## 【 0 6 6 0】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルオキシアニリン  
を用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の質量計算値, 409.5 ; m/z 実測値, 410.2 [M+H]<sup>+</sup>。1H  
NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.69 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.79 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.64 - 1.22 (m, 12H)。

10

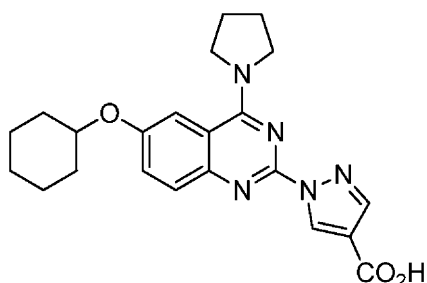
## 【 0 6 6 1】

実施例 175 : 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル )  
キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 6 6 2】

## 【化 1 8 2】



30

## 【 0 6 6 3】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルオキシアニリン  
を用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) : C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> の質量計算値, 407.5 ; m/z 実測値, 408.2 [M+H]<sup>+</sup>。1H N  
MR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.71 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.74 (s, 2H), 1.62 - 1.21 (m, 6H)。

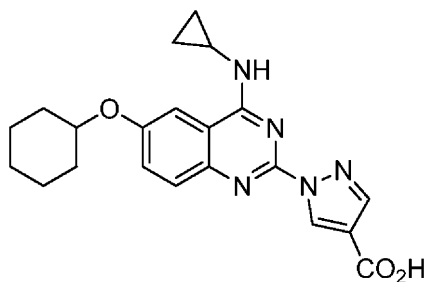
## 【 0 6 6 4】

実施例 176 : 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ )  
キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【 0 6 6 5】

## 【化 1 8 3】



## 【 0 6 6 6】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{23}N_5O_3$  の質量計算値, 393.5 ;  $m/z$  実測値, 394.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.07 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.63 - 1.20 (m, 6H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.78 (s, 2H)。

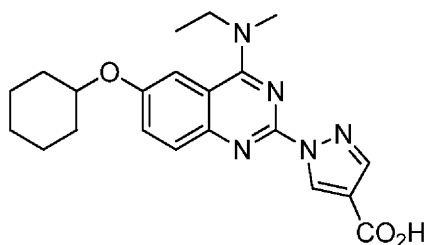
## 【 0 6 6 7】

実施例 177 : 1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 6 6 8】

## 【化 1 8 4】



30

## 【 0 6 6 9】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - シクロヘキシルオキシアニリンを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{25}N_5O_3$  の質量計算値, 395.5 ;  $m/z$  実測値, 396.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.80 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.62 - 1.25 (m, 9H)。

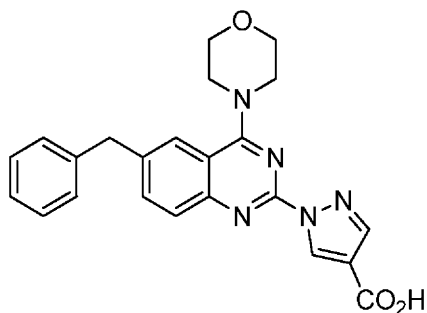
## 【 0 6 7 0】

40

実施例 178 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 7 1】

## 【化 1 8 5】



10

## 【 0 6 7 2】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ベンジルアニリンを用い、工程 E ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 415.2 ;  $m/z$  実測値, 416.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 3H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 4.15 (s, 2H), 3.85 - 3.83 (m, 4H), 3.78 - 3.77 (m, 4H)。

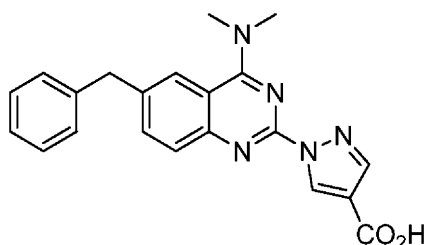
## 【 0 6 7 3】

実施例 179 : 1 - (6 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 6 7 4】

## 【化 1 8 6】



30

## 【 0 6 7 5】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ベンジルアニリンを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{21}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 373.4 ;  $m/z$  実測値, 374.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.71 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.41 (s, 6H)。

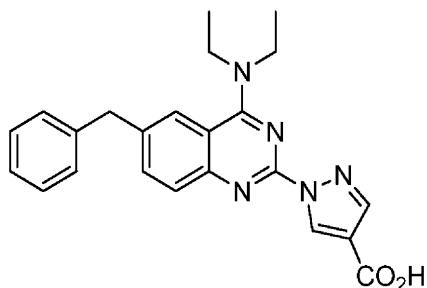
## 【 0 6 7 6】

実施例 180 : 1 - (6 - ベンジル - 4 - (ジエチルアミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【 0 6 7 7】

## 【化 187】



## 【0678】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ベンジルアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{23}N_5O_2$  の質量計算値, 401.5 ;  $m/z$  実測値, 402.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.76 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 4.14 (s, 2H), 3.70 (q,  $J = 6.8$  Hz, 4H), 1.24 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

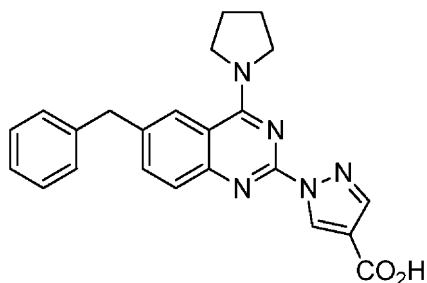
## 【0679】

実施例 181 : 1 - (6 - ベンジル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【0680】

## 【化 188】



30

## 【0681】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ベンジルアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 399.5 ;  $m/z$  実測値, 400.3 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.88 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 2.00 (s, 4H)。

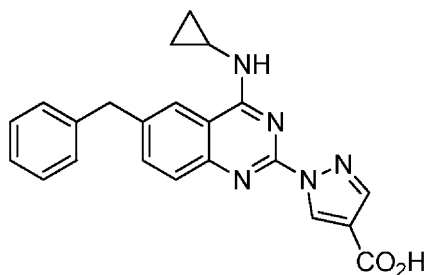
## 【0682】

実施例 182 : 1 - (6 - ベンジル - 4 - (シクロプロピルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【0683】

## 【化 1 8 9】



## 【 0 6 8 4】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ベンジルアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 385.4 ;  $m/z$  実測値, 386.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.96 (s, 1H), 8.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.81 - 0.71 (m, 2H)。

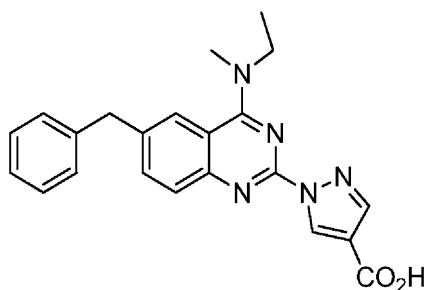
## 【 0 6 8 5】

実施例 183 : 1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【 0 6 8 6】

## 【化 1 9 0】



30

## 【 0 6 8 7】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - ベンジルアニリンを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 387.4 ;  $m/z$  実測値, 388.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

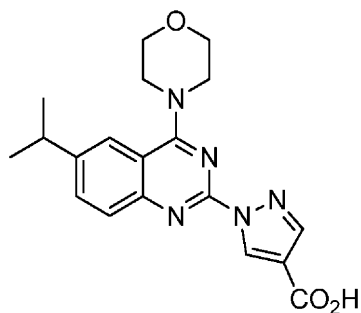
## 【 0 6 8 8】

40

実施例 184 : 1 - ( 4 - ( モルホリノ ) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 6 8 9】

## 【化 1 9 1】



10

## 【 0 6 9 0】

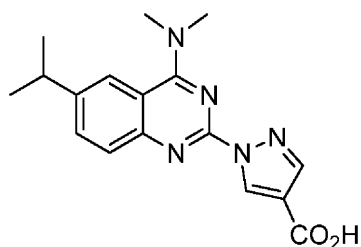
実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではモルホリンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{21}N_5O_3$  の質量計算値, 367.4 ;  $m/z$  実測値, 368.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 3.82 (s, 4H), 3.11 (dt,  $J = 13.5, 6.7$  Hz, 1H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

## 【 0 6 9 1】

実施例 185 : 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イ  
ル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。 20

## 【 0 6 9 2】

## 【化 1 9 2】



30

## 【 0 6 9 3】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{17}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 325.4 ;  $m/z$  実測値, 326.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.66 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 3.45 (s, 6H), 3.10 (dt,  $J = 13.6, 6.6$  Hz, 1H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

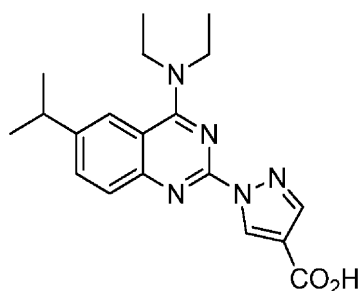
## 【 0 6 9 4】

実施例 186 : 1 - (4 - (ジエチルアミノ) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イ  
ル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。 40

## 【 0 6 9 5】



## 【化 193】



## 【0696】

10

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{123}N_5O_2$  の質量計算値, 353.4 ;  $m/z$  実測値, 354.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.77 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (t,  $J = 13.6$  Hz, 3H), 3.84 (q,  $J = 6.7$  Hz, 4H), 3.09 (dt,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1H), 1.42 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

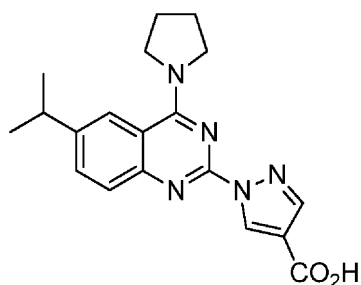
## 【0697】

実施例 187 : 1 - (6 - イソプロピル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

## 【0698】

## 【化 194】



30

## 【0699】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではピロリジンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{19}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 351.4 ;  $m/z$  実測値, 352.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.96 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.02 (s, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H)。

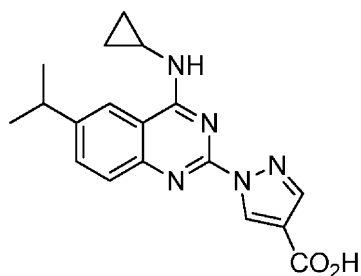
## 【0700】

実施例 188 : 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【0701】

## 【化 195】



50

## 【 0 7 0 2 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{18}H_{19}N_5O_2$  の質量計算値, 337.4 ;  $m/z$  実測値, 338.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.04 (dt,  $J = 13.4, 6.7$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.02 - 0.76 (m, 4H)。

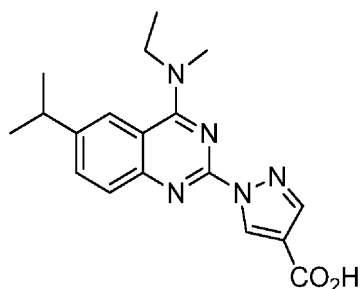
## 【 0 7 0 3 】

実施例 189 : 1 - (6 - イソプロピル - 4 - (エチル(メチル)アミノ)キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

10

## 【 0 7 0 4 】

## 【 化 1 9 6 】



20

## 【 0 7 0 5 】

実施例 1 の工程 B ~ F と同様の方法で、工程 B では 4 - イソプロピルアニリンを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、表題化合物を調製した。MS (ESI) :  $C_{18}H_{21}N_5O_2$  の質量計算値, 339.4 ;  $m/z$  実測値, 340.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 3.97 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.12 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 1.40 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

30

## 【 0 7 0 6 】

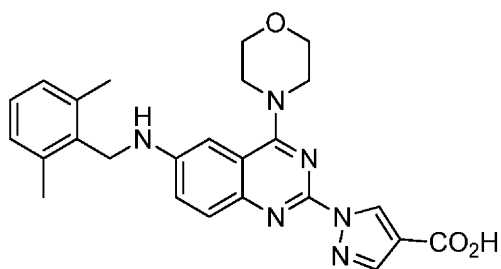
実施例 190 ~ 213 は想定される実施例であり、上記の一般的スキームを用いて合成され得る。

## 【 0 7 0 7 】

実施例 190 : 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル)アミノ) - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 0 8 】

## 【 化 1 9 7 】



40

## 【 0 7 0 9 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル)アミノ) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製するこ

50

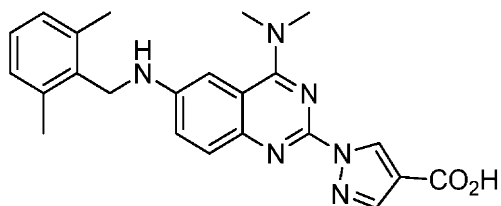
とができる。MS (ESI/CI) :  $C_{25}H_{26}N_6O_3$  の予想される質量, 458.2。

【0710】

実施例 191 : 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - (ジメチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0711】

【化198】



10

【0712】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI/CI) :  $C_{23}H_{24}N_6O_2$  の予想される質量, 416.20。

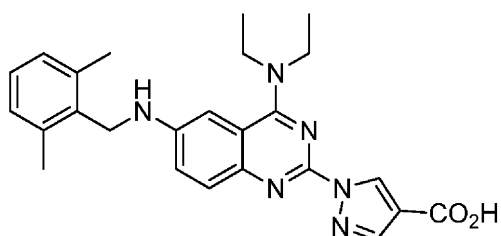
【0713】

実施例 192 : 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - (ジエチルアミノ) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

20

【0714】

【化199】



30

【0715】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI/CI) :  $C_{25}H_{28}N_6O_2$  の予想される質量, 444.2。

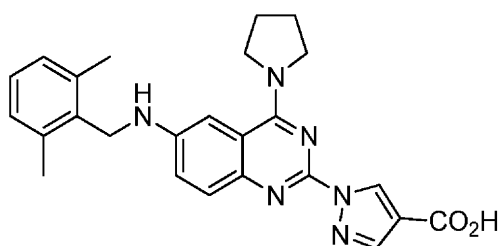
【0716】

実施例 193 : 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル) アミノ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

【0717】

【化200】



【0718】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - (6 - ((2, 6 - ジメチルベンジル

50

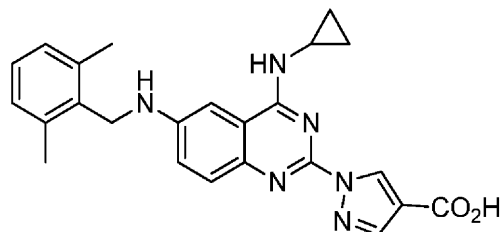
）アミノ） - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS（ESI / CI）：C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の予想される質量，442.2。

【0719】

実施例 194：1 - （6 - （（2，6 - ジメチルベンジル）アミノ） - 4 - （シクロプロピルアミノ）キナゾリン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0720】

【化201】



10

【0721】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - （6 - （（2，6 - ジメチルベンジル）アミノ） - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS（ESI / CI）：C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の予想される質量，428.2。

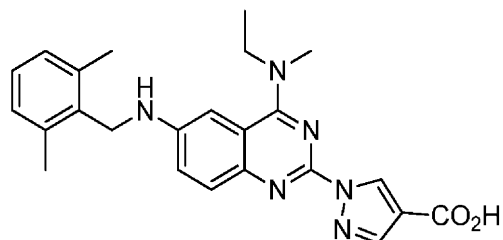
20

【0722】

実施例 195：1 - （6 - （（2，6 - ジメチルベンジル）アミノ） - 4 - （エチル（メチル）アミノ）キナゾリン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0723】

【化202】



30

【0724】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - （6 - （（2，6 - ジメチルベンジル）アミノ） - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS（ESI / CI）：C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>の予想される質量，430.2。

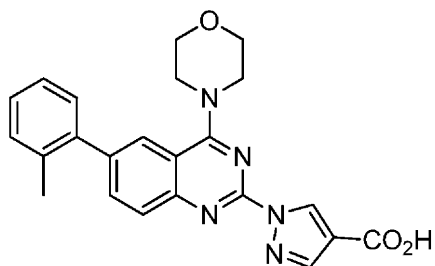
【0725】

実施例 196：1 - （4 - モルホリノ - 6 - （o - トリル）キナゾリン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【0726】

40

## 【化 2 0 3】



## 【 0 7 2 7】

10

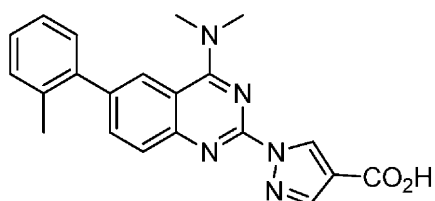
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( o - トリル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_3$  の予想される質量 , 415 . 2。

## 【 0 7 2 8】

実施例 197 : 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 2 9】

## 【化 2 0 4】



20

## 【 0 7 3 0】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( o - トリル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{21}H_{19}N_5O_2$  の予想される質量 , 373 . 2。

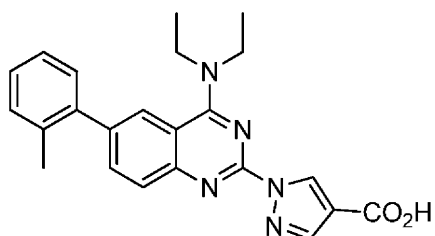
30

## 【 0 7 3 1】

実施例 198 : 1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 3 2】

## 【化 2 0 5】



40

## 【 0 7 3 3】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( o - トリル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{23}H_{23}N_5O_2$  の予想される質量 , 401 . 2。

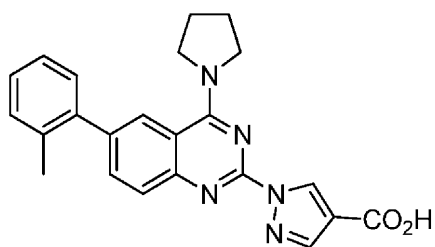
## 【 0 7 3 4】

実施例 199 : 1 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

50

【 0 7 3 5 】

【 化 2 0 6 】



【 0 7 3 6 】

10

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( o - トリル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{23}H_{21}N_5O_2$  の予想される質量 , 399 . 2。

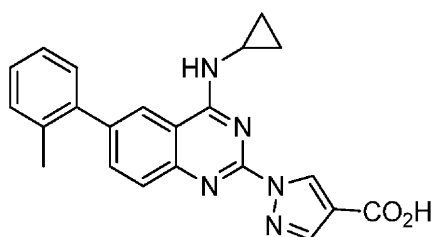
【 0 7 3 7 】

実施例 200 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 7 3 8 】

【 化 2 0 7 】

20



【 0 7 3 9 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( o - トリル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{22}H_{19}N_5O_2$  の予想される質量 , 385 . 2。

30

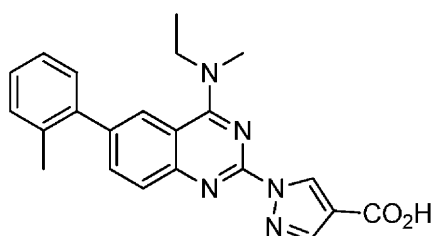
【 0 7 4 0 】

実施例 201 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 7 4 1 】

【 化 2 0 8 】

40



【 0 7 4 2 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( o - トリル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{22}H_{21}N_5O_2$  の予想される質量 , 387 . 2。

【 0 7 4 3 】

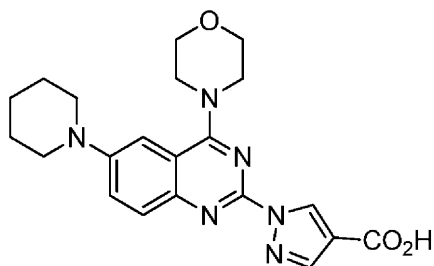
実施例 202 : 1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2

50

-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0744】

【化209】



10

【0745】

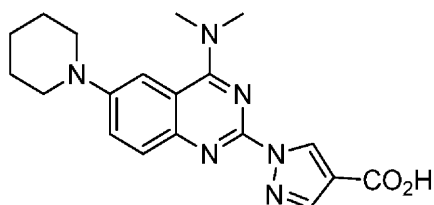
実施例1と同様の方法で、工程Dではエチル1-(6-(ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをを用い、工程Eではホルホルリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS(ESI/CI):  $C_{21}H_{24}N_6O_3$ の予想される質量, 408.2。

【0746】

実施例203: 1-(4-(ジメチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0747】

【化210】



20

【0748】

実施例1と同様の方法で、工程Dではエチル1-(6-(ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをを用い、工程Eではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS(ESI/CI):  $C_{19}H_{22}N_6O_2$ の予想される質量, 366.2。

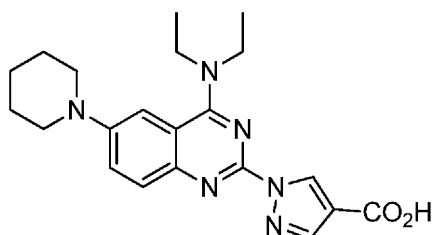
30

【0749】

実施例204: 1-(4-(ジエチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。

【0750】

【化211】



40

【0751】

実施例1と同様の方法で、工程Dではエチル1-(6-(ピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをを用い、工程Eではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS(ESI/CI):  $C_{21}H_{26}N_6O_2$ の予想される質量, 394.2。

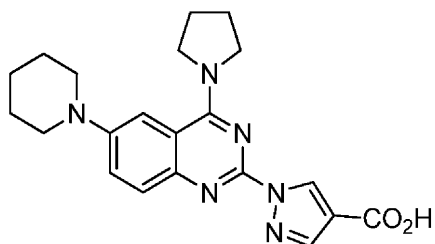
【0752】

50

実施例 205 : 1 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル )  
キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 7 5 3 】

【 化 2 1 2 】



10

【 0 7 5 4 】

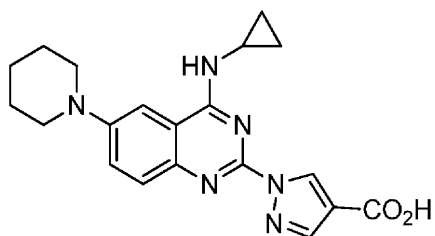
実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4  
- オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキ  
シレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。M  
S ( E S I / C I ) :  $C_{21}H_{24}N_6O_2$  の予想される質量 , 392 . 2。

【 0 7 5 5 】

実施例 206 : 1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル )  
キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 7 5 6 】

【 化 2 1 3 】



20

【 0 7 5 7 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4  
- オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキ  
シレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することが  
できる。M S ( E S I / C I ) :  $C_{20}H_{22}N_6O_2$  の予想される質量 , 378 . 2。

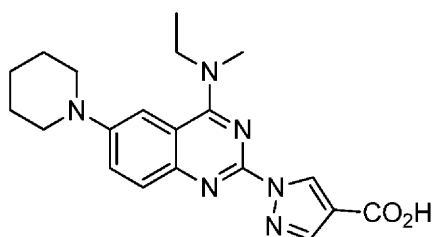
30

【 0 7 5 8 】

実施例 207 : 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル )  
キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

【 0 7 5 9 】

【 化 2 1 4 】



40

【 0 7 6 0 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4  
- オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキ  
シレートを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、上記化合物を調製す  
ることができる。M S ( E S I / C I ) :  $C_{20}H_{24}N_6O_2$  の予想される質量 , 380 . 2

50



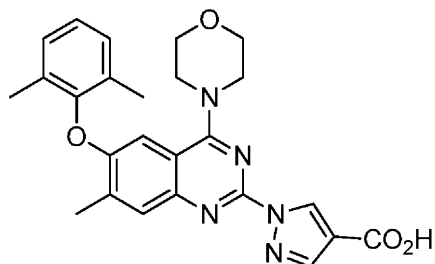
。

## 【 0 7 6 1 】

実施例 2 0 8 : 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 6 2 】

## 【 化 2 1 5 】



10

## 【 0 7 6 3 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではモルホリンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{25}H_{25}N_5O_4$  の予想される質量 , 4 5 9 . 2

20

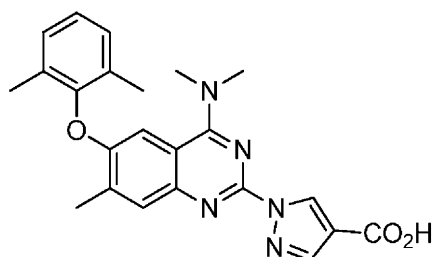
。

## 【 0 7 6 4 】

実施例 2 0 9 : 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - ジメチルアミノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 6 5 】

## 【 化 2 1 6 】



30

## 【 0 7 6 6 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジメチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI / CI) :  $C_{23}H_{23}N_5O_3$  の予想される質量 , 4 1 7 . 2。

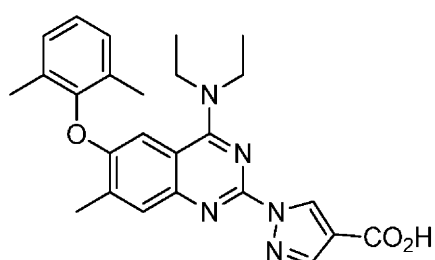
## 【 0 7 6 7 】

実施例 2 1 0 : 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - ジエチルアミノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

40

## 【 0 7 6 8 】

## 【 化 2 1 7 】



50

## 【 0 7 6 9 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではジエチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI/CI) :  $C_{25}H_{27}N_5O_3$  の予想される質量 , 445 . 2。

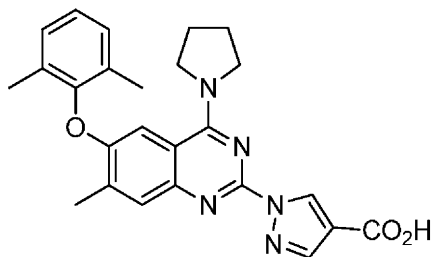
## 【 0 7 7 0 】

実施例 2 1 1 : 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 7 1 】

10

## 【 化 2 1 8 】



## 【 0 7 7 2 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではピロリジンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI/CI) :  $C_{25}H_{25}N_5O_3$  の予想される質量 , 443 . 2。

20

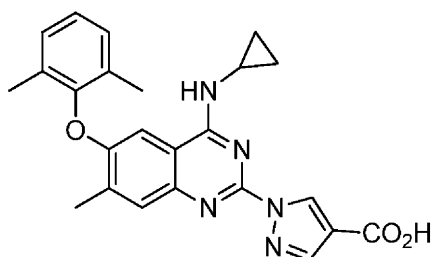
## 【 0 7 7 3 】

実施例 2 1 2 : 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - シクロプロピルアミノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 7 4 】

## 【 化 2 1 9 】

30



## 【 0 7 7 5 】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E ではシクロプロピルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI/CI) :  $C_{24}H_{23}N_5O_3$  の予想される質量 , 429 . 2。

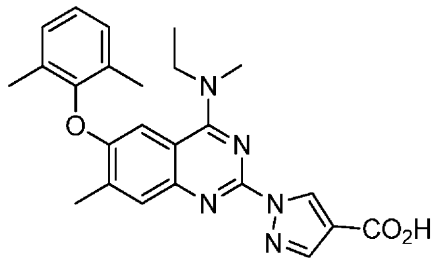
40

## 【 0 7 7 6 】

実施例 2 1 3 : 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - メチルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸。

## 【 0 7 7 7 】

## 【化 2 2 0】



## 【 0 7 7 8】

実施例 1 と同様の方法で、工程 D ではエチル 1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを用い、工程 E では N - エチル - N - メチルアミンを用い、上記化合物を調製することができる。MS (ESI/CI) :  $C_{25}H_{24}N_5O_3$  の予想される質量 , 431 . 2。

## 【 0 7 7 9】

## 生物学的プロトコル

PHD 2<sub>181~417</sub> の発現及び精製

GenBank アクセッション ID NM\_022051 のアミノ酸 181 ~ 417 を含むヒト PHD 2 発現コンストラクトに N - 末端ヒスチジンタグ及び Smt 3 タグの両方を組み込み、pBAD ベクター (Invitrogen) にクローン化した。これらのタグはいずれも Ulp 1 によって切断される。タンパク質産生は、100  $\mu$ g / mL のアンピシリンを含む Terrific Broth 中で増殖させた BL 21 細胞での発現によって達成された。細胞培養は、37 °C で接種され、OD<sub>600</sub> が 0 . 8 まで成長させた。培養物は、0 . 1 % のアラビノースで誘導し、225 rpm で持続的に振盪しながら 20 にて一晩増殖させた。次に細胞を遠心沈降により回収し、-80 °C で保存した。細胞ペレットを緩衝液 A (50 mM Tris - HCl (pH 7 . 2 )、100 mM NaCl、100 mM L - アルギニン、1 mM TCEP、0 . 05 % (w / v) NP - 40、50 mM イミダゾール) に懸濁し、続いてリゾチームとベンゾナーゼを添加した。超音波処理によって細胞を溶解させ、この溶解物を遠心分離により清澄化した (15,000 rpm、90 分間、4 °C)。HisTrap Crude FF カラム (GE Healthcare) を用いたニッケル親和性クロマトグラフィーによって、タンパク質を精製した。50 ~ 200 mM イミダゾール勾配で、試料を緩衝液 A に溶出させた。緩衝液 A を透析しながら一晩インキュベートして、Ulp 1 プロテアーゼにより Smt タグを切断した。次に PHD 2<sub>181~417</sub> を第 2 の HisTrap Crude FF カラム (GE Healthcare) に透過させて非切断型タンパク質を除去した。次にこの通過液 (flow-through) を、50 mM MES pH 6 . 0、1 mM TCEP、5 mM NaCl に透析し、HiTrap SP Cation Exchange カラム (GE Healthcare) でのイオン交換クロマトグラフィーにかけた。PHD 2<sub>181~417</sub> タンパク質を 0 ~ 0 . 2 M NaCl 勾配で溶出させた。Superdex 75 Size Exclusion Column (GE Healthcare) でのサイズ排除クロマトグラフィーによる更なる精製のため、分画を蓄積した。最終的なタンパク質を 4 mg / mL に濃縮し、10 mM PIPES pH 7 . 0、100 mM NaCl、0 . 5 mM TCEP で透析した。このタンパク質は、ゲル電気泳動により、純度 95 % 超を有することが測定された。

## 【 0 7 8 0】

## 酵素活性検定

PHD 酵素検定を、以下の、反応緩衝液 (40 mM の Tris - HCl、pH 7 . 5、0 . 4 mg / mL のカタラーゼ、0 . 5 mM の DTT、1 mM のアスコルビン酸塩) 中の精製済み PHD 2<sub>181~417</sub> ポリペプチド (3  $\mu$ g)、合成 HIF - 1 ペプチドを含む残留物 [KNPFSTGDTDLDEMLAPYIPMDDDFQLRSFDQLS]

(10  $\mu$ M、California Peptide Research Inc. (Napa, CA)) 及び [5 -  $^{14}$ C] - 2 - オキソグルタル酸 (50 mCi / mmol、Moravek Chemicals (Brea, CA)) を含有する 0.5 mL の反応混合物において 10 分にわたって行った。化合物を反応開始前の 30 分間プレインキュベートした (すべての試験化合物は 100% DMSO (w / v) に 10 mM 濃度で溶解させ、最終化合物濃度が、1% DMSO (w / v) 中 100  $\mu$ M になるようにして試験した)。50  $\mu$ L の 70 mM の  $H_3PO_4$  及び 50  $\mu$ L の 500 mM の  $NaH_2PO_4$ 、pH 3.2 を加えることにより、反応を止めた。反応混合物を、30% 過塩素酸中で調製した 100  $\mu$ L の 0.16 M DNP と共にインキュベートすることによって、[5 -  $^{14}$ C] - 2 - オキソグルタル酸から分離することにより、[ $^{14}$ C] - コハク酸の検出が達成された。次に、50  $\mu$ L の未標識 20 mM 2 - オキソグルタル酸 / 20 mM コハク酸 (放射活性用の担体) をこの混合物に加え、室温で 30 分にわたって反応を進行させた。この反応物を次に、50  $\mu$ L の 1 M の 2 - オキソグルタル酸と共に更に 30 分にわたって室温でインキュベートし、過剰な DNP を沈殿させた。この反応物を次に、室温で 2800  $\times$  g にて 10 分間遠心分離にかけ、上清中の [ $^{14}$ C] - コハク酸を、沈殿した [ $^{14}$ C] - ジニトロフェニルヒドラゾンから分離した。上清の分画 (400  $\mu$ L) を、ベータカウンター (Beckman Coulter (Fullerton, CA)) を用いて計測した。PHD 2<sub>181-417</sub> 活性の障害は、[ $^{14}$ C] - コハク酸産生の減少として測定された。IC<sub>50</sub> 値は、GraphPad Prism (バージョン 4.02) (GraphPad Software (San Diego, CA)) を用いて 3 パラメータ論理関数にデータを適合させることにより見積もられた。

#### 【0781】

##### 細胞検定

Hep-3B 細胞 (ATCC (Manassas, VA)) を、96 ウェルプレートで、ウェル当たり細胞数 20,000、100  $\mu$ L DMEM (ウシ胎児血清 10%、非必須アミノ酸 1%、ペニシリン 50 IU / mL、及びストレプトマイシン 50  $\mu$ g / mL を含む) 中に蒔いた (細胞培養試薬はすべて Invitrogen (Carlsbad, CA) から)。蒔いてから 24 時間後、化合物を加え、更に 24 時間インキュベートした。すべての化合物は、最終化合物濃度を 100  $\mu$ M にして試験した。次に、50  $\mu$ L の懸濁液をヒト低酸素症アッセイキットに移した (Meso-Scale Discovery, (Gaithersburg, MD))。上清中のエリスロポエチンが、以下のようにメーカーの指示書に従って検出された。EPO 検出プレートを、PBS 中 3% BSA で一晩ブロックし、上清 50  $\mu$ L を、軌道振盪器中、室温で 2 時間インキュベートした。0.5  $\mu$ g / mL の抗 EPO 検出抗体 25 マイクロリットルを加え、軌道振盪器中、室温で 2 時間置いた。PBS で 3 回洗浄した後、使用濃度の 1X 読み取り用緩衝液 (read buffer) 150  $\mu$ L を加え、プレートを MSD SECTOR 装置で測定する。次に、検定の対照化合物 (7 - [(4 - クロロ - フェニル) - (5 - メチル - イソキサゾル - 3 - イルアミノ) - メチル] - キノリン - 8 - オール) と比較した、100  $\mu$ M の化合物の存在下での EPO 分泌のパーセントを測定することにより、データを分析した。

#### 【0782】

##### HIF1 - についての細胞アッセイ

HeLa 細胞 (ATCC (Manassas, VA)) を、96 ウェルプレートで、ウェル当たり細胞数 20,000、100  $\mu$ L DMEM (ウシ胎児血清 10%、非必須アミノ酸 1%、ペニシリン 50 IU / mL、及びストレプトマイシン 50  $\mu$ g / mL を含む) 中に蒔いた (細胞培養試薬はすべて Invitrogen (Carlsbad, CA) から)。播種の 24 時間後、培地を、10% ウシ胎児血清を含まない 100  $\mu$ L の DMEM に代え、各化合物の原液を 1.1  $\mu$ L 加え、6 時間インキュベートした。最終化合物濃度 100  $\mu$ M ですべての化合物を試験した。上清を除去し、細胞をプロテアーゼインヒビタを含有している MSD 溶解緩衝液 55  $\mu$ L に溶解させた。次に、ブロッキングした MSD ヒト HIF - 1 検出プレート (製造元のプロトコルに従う、Meso-Scale

Discovery (Gaithersburg, MD)) に 50  $\mu$ L の細胞溶解液を移し、軌道振盪器を用い、室温で 2 時間インキュベートした。PBS で 3 回洗浄した後、25  $\mu$ L の 20 nM 抗-HIF1 検出抗体を加え、軌道振盪器を用い、室温で 1 時間インキュベートした。PBS で 3 回洗浄した後、使用濃度の 1 X 読み取り用緩衝液 (read buffer) 150  $\mu$ L を加え、プレートを MSD SECTOR 装置で測定した。次に、100  $\mu$ M の化合物の存在下での HIF 刺激率 (%) を測定することにより、検定の対照化合物 (7-[ (4-クロロ-フェニル)-(5-メチル-イソキサゾル-3-イルアミノ)-メチル]-キノリン-8-オール) と比較してデータを分析した。

【0783】

これらの検定で試験した化合物の結果を、得られた結果の平均として表 1 に示す (NT = 試験せず)。

【0784】

【表 4 - 1】

表 1.

実施例	化学名	酵素 pIC <sub>50</sub>	細胞EPO 刺激 (%)	HIF刺激 (%)
1	1-[4-アミノ-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	51	NT
2	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-メチルアミノ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	10	NT
3	1-[4-ジメチルアミノ-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	68	NT
4	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-ピペリジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.9	17	NT
5	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-ピロリジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.4	25	NT
6	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-フェニルアミノ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.4	22	NT
7	1-[4-(2-クロロ-フェニルアミノ)-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	13	NT
8	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-プロピルアミノ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	59	NT
9	(rac)-1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(2-メチル-エチルアミノ)-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	86	NT
10	1-[4-(2-ジエチルアミノ-エチルアミノ)-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	5.9	13	NT
11	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-4-ジブチルアミノ-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	9	NT
12	1-[6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-4-ジプロピルアミノ-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.4	9	NT
13	1-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.9	10	NT
14	1-((4-シクロプロピルアミノ)-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	86	NT
15	1-((4-シクロプロピルアミノ)-6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	64	NT
16	1-(6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	71	NT
17	1-(6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.7	NT	47
18	1-(6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.0	NT	15
19	1-(6-(2,6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.9	NT	140

【0785】

10

20

30

## 【表 4 - 2】

(表 1 の続き)

実施例	化学名	酵素 pIC <sub>50</sub>	細胞EPO 刺激(%)	HIF刺激 (%)
20	1-(6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロ-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 0	54	NT
21	1-(4-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-6-(2, 6-ジメチルフェノキシ)-7-フルオロキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 9	NT	62
22	1-(6-シクロヘキシル-4-メチルアミノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	48	NT
23	1-[6-シクロヘキシル-4-(2, 6-ジメチルベンジルアミノ)キナゾリン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	5. 9	7	NT
24	1-(4-アミノ-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 5	36	NT
25	1-(6-シクロヘキシル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 4	39	NT
26	1-(6-シクロヘキシル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	20	NT
27	1-(6-シクロヘキシル-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 3	45	NT
28	1-(6-シクロヘキシル-4-(フェニルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 3	31	NT
29	1-(4-((2-クロロフェニル)アミノ)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	NT	7. 8
30	1-(4-(4-シアノピペリジン-1-イル)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 9	NT	77
31	1-(6-シクロヘキシル-4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	NT	34
32	1-(6-シクロヘキシル-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 7	49	NT
33	1-(6-シクロヘキシル-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 8	36	NT
34	1-(6-シクロヘキシル-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 9	20	NT
35	1-(4-シアナミド-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 2	67	NT
36	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 8	NT	23
37	1-(4-(アゼパン-1-イル)-6-シクロヘキシルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	17	NT
38	1-(6-シクロヘキシル-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 2	61	NT
39	1-(6-シクロヘキシル-4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 9	NT	6. 1
40	1-(6-シクロヘキシル-4-(メチルスルホンアミド)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 6	NT	6. 7
41	1-(4-(ジメチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 2	43	NT
42	1-(4-(エチル(メチル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 3	56	NT
43	1-(6-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 3	NT	57
44	1-(6-フェニル-4-(フェニルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	NT	22
45	1-(6-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 2	8	NT
46	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 4	26	NT
47	1-(4-((2-クロロフェニル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 6	NT	10
48	1-(4-(アゼパン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 2	NT	23
49	1-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 9	NT	3. 8
50	1-(4-シアナミド-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7. 1	NT	9. 6
51	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6. 5	NT	40

【 0 7 8 6 】

10

20

【表 4 - 3】

(表 1 の続き)

実施例	化学名	酵素 pIC <sub>50</sub>	細胞EPO 刺激(%)	HIF刺激 (%)
52	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.5	NT	37
53	1-(4-アミノ-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.0	NT	16
54	1-(6-フェニル-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.8	25	NT
55	1-(4-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.7	NT	28
56	1-(6-フェニル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.2	NT	25
57	1-(4-(4-メチル-1,4-ジアゼパシン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.4	NT	30
58	1-(4-モルホリノ-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.5	NT	49
59	1-(4-(4-シアノピペリジン-1-イル)-6-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.4	NT	45
60	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.3	22	NT
61	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.3	96	NT
62	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.0	32	NT
63	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.6	39	NT
64	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.5	NT	1.5
65	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(4-シアノピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.4	77	NT
66	1-(4-(アゼパン-1-イル)-6-(4-クロロフェノキシ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.5	NT	14
67	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.3	NT	31
68	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.9	40	NT
69	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(フェニルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.7	23	NT
70	1-(4-(4-アセトアミドピペリジン-1-イル)-6-(4-クロロフェノキシ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	16	NT
71	1-(6-(4-クロロフェノキシ)-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパシン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.7	17	NT
72	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-6-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.7	NT	32
73	1-(6-フェノキシ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	36	NT
74	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.3	NT	81
75	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.8	20	NT
76	1-(6-フェノキシ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.5	NT	19
77	1-(4-(ジメチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.4	75	NT
78	1-(7-フェノキシ-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.3	38	64
79	1-(7-フェノキシ-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.0	38	NT
80	1-(4-(ジメチルアミノ)-7-フェニルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.0	NT	7.8
81	1-(7-フェニル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	5.5	NT	10
82	1-(7-フェニル-4-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.1	NT	4.6

10

20

【 0 7 8 7】

【表 4 - 4】

(表 1 の続き)

実施例	化学名	酵素 pIC <sub>50</sub>	細胞EPO 刺激(%)	HIF刺激 (%)
83	1-(4-(ジエチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.7	25	NT
84	1-(4-(シクロヘキシルメチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.8	NT	4.6
85	1-(4-(4-イソプロピルピペリジン-1-イル)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.8	NT	1.7
86	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.3	NT	13
87	1-(4-(アゼパン-1-イル)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	NT	20
88	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.0	94	122
89	1-(4-モルホリノ-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.2	NT	17
90	1-(7-フェノキシ-4-チオモルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.3	NT	7.7
91	1-(4-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.3	NT	18
92	1-(4-(ジブチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	NT	4.1
93	1-(4-(ジプロピルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	NT	43
94	1-(4-(エチル(メチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	NT	83
95	1-(4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.8	NT	46
96	1-(7-プロモ-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.9	NT	72
97	1-(4-(シクロヘキシルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.0	NT	55
98	1-(4-(シクロプロピルメチル)アミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.7	NT	46
99	1-(4-(tert-ブチルアミノ)-7-フェノキシキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.3	NT	31
100	1-(7-フルオロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.6	18	NT
101	1-(7-フルオロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	85	NT
102	1-(7-フルオロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.5	37	NT
103	1-(7-フルオロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.3	31	NT
104	1-(7-フルオロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(エチル(メチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.1	49	NT
105	1-(7-フルオロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.2	29	NT
136	1-(7-クロロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	6.7	33	NT
137	1-(7-クロロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.4	32	NT
138	1-(7-クロロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;	7.5	NT	NT

30

40

50

【 0 7 8 8 】

【表 4 - 5】

(表 1 の続き)

実施例	化学名	酵素 pIC <sub>50</sub>	細胞EPO 刺激(%)	HIF刺激 (%)
139	1-(7-クロロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	7.1	NT	NT
140	1-(7-クロロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(エチル(メチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.2	29	NT
141	1-(7-クロロ-6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.0	NT	NT
160	1-(7-クロロ-6-イソプロピル-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	6.8	28	NT
161	1-(7-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.4	32	NT
162	1-(7-クロロ-4-ジエチルアミノ-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.2	40	NT
163	1-(7-クロロ-4-(ピロリジン-1-イル)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.3	26	NT
164	1-(7-クロロ-4-(エチル(メチル)アミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.4	57	NT
165	1-(7-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	7.0	24	NT
172	1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	6.4	18	NT
173	1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.4	62	NT
174	1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.2	35	NT
175	1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	7.2	46	NT
176	1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	6.8	35	NT
177	1-(6-(シクロヘキシルオキシ)-4-(エチル(メチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.3	56	NT
178	1-(6-ベンジル-4-モルホリノキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	6.5	NT	NT
179	1-(6-ベンジル-4-(ジメチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.1	NT	NT
180	1-(6-ベンジル-4-(ジエチルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.1	NT	NT
181	1-(6-ベンジル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.1	NT	NT
182	1-(6-ベンジル-4-(シクロプロピルアミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.1	NT	NT
183	1-(6-ベンジル-4-(エチル(メチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.2	NT	NT
184	1-(4-(モルホリノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	5.7	24	NT
185	1-(4-(ジメチルアミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	7.0	62	NT
186	1-(4-(ジエチルアミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	7.0	43	NT
187	1-(6-イソプロピル-4-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	6.8	28	NT
188	1-(4-(シクロプロピルアミノ)-6-イソプロピルキナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	6.0	35	NT
189	1-(6-イソプロピル-4-(エチル(メチル)アミノ)キナゾリン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸。	6.8	36	NT

10

20

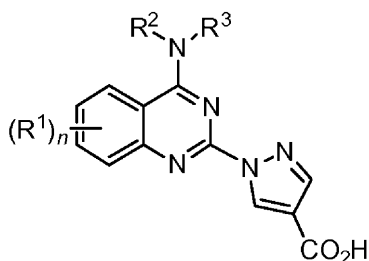
本発明は、以下の態様を包含する。

【 1 】

式 ( I ) の化合物：

【化 2 2 1】

式(I)



40

及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩(式中、

n は 0 ~ 3 であり、

R<sup>1</sup> は独立してハロ、-O-R<sup>c</sup>、-C<sub>1-4</sub>アルキル、シクロヘキシル、場合により-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたフェニル、場合により-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたベンジル、及び-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>からなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>a</sup> は H でありかつ R<sup>b</sup> は場合により-C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたベンジルであり、あるいは R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

R<sup>c</sup> はシクロヘキシル、場合により 1 つ以上の R<sup>d</sup> メンバーで置換されたフェニルであり、

50



$R^d$ は独立して - H、ハロ、及び -  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^2$ は独立して - H、及び -  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

$R^3$ は独立して - H、場合により -  $OCH_3$ 又は -  $N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ で置換された -  $C_{1-4}$  アルキル、シアノ、 -  $SO_2CH_3$ 、テトラヒドロピラン、 -  $(CH_2)_m C_{3-8}$  シクロアルキル、場合により1つ以上のハロ又は -  $C_{1-4}$  アルキルで置換された -  $(CH_2)_m$  フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

mは0～1であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により - OH、シアノ、ハロ、 -  $N-C(O)C_{1-4}$  アルキル、及び -  $C_{1-4}$  アルキルで置換された4～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

10

[ 2 ]

$R^1$ が、独立して、ブromo、クロロ、フルオロ、メチル、イソプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキシルオキシ、フェニル、2 - メチルフェニル、ベンジル、フェノキシ、4 - クロロフェノキシ、2, 6 - ジメチル - フェノキシ、ピペリジニル、及び(2, 6 - ジメチルベンジル) アミノからなる群から選択されるメンバーである、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 3 ]

nが1である、上記[ 1 ]に記載の化合物。

20

[ 4 ]

nが2である、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 5 ]

nが3である、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 6 ]

$R^a$ がHでありかつ $R^b$ が2, 6 - ジメチルベンジルである、上記[ 1 ]に記載の化合物

。

[ 7 ]

$R^c$ が、フェニル、シクロヘキシル、4 - クロロフェニル、及び2, 6 - ジメチル - フェニルからなる群から選択されるメンバーである、上記[ 1 ]に記載の化合物。

30

[ 8 ]

$R^d$ が、 - H、クロロ、及び -  $CH_3$ からなる群から選択されるメンバーである、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 9 ]

$R^2$ が - Hでありかつ $R^3$ が、H、シアノ、メチル、エチル、プロピル、tertブチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、テトラヒドロピラニル、シクロヘキシルメチル、フェニル、2 - クロロフェニル、2, 6 - ジメチルベンジル、及び -  $SO_2CH_3$ からなる群から選択されるメンバーである、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 10 ]

$R^2$ が、メチル、エチル、プロピル、及びブチルからなる群から選択される、上記[ 1 ]に記載の化合物。

40

[ 11 ]

$R^3$ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tertブチル、2 - メトキシエチル、2 - メトキシ - 1 - メチル - エチル及びジエチルアミノ - エチルからなる群から選択される、上記[ 1 ]に記載の化合物。

[ 12 ]

$R^2$ 及び $R^3$ が、それらが結合している窒素と共にピロリジン、ピペリジン、4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン、チオモルホリン、4 - ヒドロキシピペリジン、モルホリン、4 - アセトアミドピペリジン、4 - シアノピペリジン、4 - フルオロピペリジン、アゼパン、又は4 - イソプロピルピペリジンを形成する、上記[ 1 ]に記載の化合物。

50

[ 1 3 ]

n が 2 であり、R<sup>1</sup>が、独立して、ハロ、シクロヘキシル、及び 2 , 6 - ジメチル - フェノキシからなる群から選択されるメンバーであり、R<sup>2</sup>及び R<sup>3</sup>が、C<sub>1-4</sub>アルキルであるか、あるいは R<sup>2</sup>及び R<sup>3</sup>が、それらが結合している窒素と共にモルホリンを形成する、上記 [ 1 ] に記載の化合物。

[ 1 4 ]

次のものからなる群から選択される、化合物：

1 - [ 4 - アミノ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - メチルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 4 - ジメチルアミノ - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ピロリジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - フェニルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 4 - ( 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - プロピルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

( rac ) - 1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 2 - メトキシ - 1 - メチル - エチルアミノ ) - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 4 - ( 2 - ジエチルアミノ - エチルアミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 4 - ジブチルアミノ - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - [ 6 - ( 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ ) - 4 - ジプロピルアミノ - 7 - フルオロ - キナゾリン - 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 4 - シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( ( 4 - シクロプロパンメチルアミノ ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

- 1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル ) - 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェ  
ノキシ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - メチルアミノ - キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ  
ゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - [ 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ ) - キナゾリン  
- 2 - イル ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - アミノ - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール -  
4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) -  
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) -  
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン -  
2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) -  
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾー  
ル - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラ  
ゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - シアナミド - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾー  
ル - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( tert - ブチルアミノ ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル )  
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - シクロヘキシルキナゾリン - 2 - イル ) - 1  
H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ジメチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) キナゾリン - 2  
- イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - シクロヘキシル - 4 - ( メチルスルホンアミド ) キナゾリン - 2 - イル ) -  
1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
ール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H  
- ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾ  
ール - 4 - カルボン酸
- 1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H -  
ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - シアナミド - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( t e r t - ブチルアミノ ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - アミノ - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - フェニル - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - フェニル - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) - 6 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - シアノピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( フェニルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル ) - 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

1 - ( 6 - ( 4 - クロロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( t e r t - ブチルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - フェノキシ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - フェノキシ - 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 7 - フェノキシ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 7 - フェノキシ - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フェニルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 7 - フェニル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 7 - フェニル - 4 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( シクロヘキシルメチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - イソプロピルピペリジン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( アゼパン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - モルホリノ - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 7 - フェノキシ - 4 - チオモルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジブチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジブプロピルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

1 - ( 7 - ブロモ - 4 - ( ジエチルアミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ( シクロプロピルメチル ) アミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( tert - ブチルアミノ ) - 7 - フェノキシキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ベンジル - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ベンジル - 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロ - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 7 - フルオロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 7 - フルオロ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

10

20

30

40

50

- 1 - (7 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (エチル(メチル)アミノ) - 7 - フルオロ - 6 - (o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - (o - トリル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (ジエチルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (7 - フルオロ - 6 - イソプロピル - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (エチル(メチル)アミノ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - イソプロピルキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (7 - フルオロ - 4 - モルホリノ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (ジエチルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (7 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (エチル(メチル)アミノ) - 7 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) - 7 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (ジエチルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) - 7 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (エチル(メチル)アミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) - 4 - (シクロプロピルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - ベンジル - 4 - (ジメチルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - ベンジル - 4 - (ジエチルアミノ) - 7 - クロロキナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - ベンジル - 7 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

10

20

30

40

50

1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - クロロ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル )  
キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

50



1 - ( 6 - ( ( 2 , 6 - ジメチルベンジル ) アミノ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

50

1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - ( o - トリル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - モルホリノ - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( ジエチルアミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( シクロプロピルアミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - モルホリノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - ジメチルアミノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - ジエチルアミノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - ( ピロリジン - 1 - イル ) キナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 7 - メチル - 4 - シクロプロピルアミノキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ;

1 - ( 6 - ( 2 , 6 - ジメチルフェノキシ ) - 4 - ( エチル ( メチル ) アミノ ) - 7 - メチルキナゾリン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ; 及びこれらの医薬的に許容され得る塩。

[ 1 5 ]

医薬的に許容され得る賦形剤、並びに

有効量の P H D インヒビタ活性を有する式 ( I ) の化合物及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を含む、医薬組成物

10

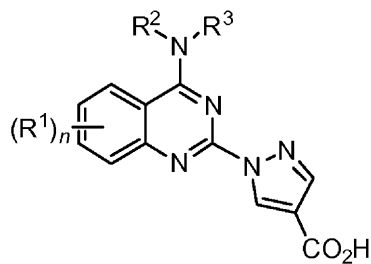
20

30

40

## 【化 2 2 2】

式(I)



10

(式中、

n は 0 ~ 3 であり、

R<sup>1</sup>は独立してハロ、- O - R<sup>c</sup>、- C<sub>1-4</sub>アルキル、シクロヘキシル、場合により - C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたフェニル、場合により - C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたベンジル、及び - N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>からなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>a</sup>はHでありかつR<sup>b</sup>は場合により - C<sub>1-4</sub>アルキルで置換されたベンジルであり、あるいはR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、

R<sup>c</sup>はシクロヘキシル、場合により 1 つ以上の R<sup>d</sup>メンバーで置換されたフェニルであり、

20

R<sup>d</sup>は独立して - H、ハロ、及び - C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>2</sup>は独立して - H、及び - C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

R<sup>3</sup>は独立して - H、場合により - OCH<sub>3</sub>又は - N (C<sub>1-4</sub>アルキル)<sub>2</sub>で置換された - C<sub>1-4</sub>アルキル、シアノ、- SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、テトラヒドロピラン、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、場合により 1 つ以上のハロ又は - C<sub>1-4</sub>アルキルで置換された - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

m は 0 ~ 1 であり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により - OH、シアノ、ハロ、- N - C (O) C<sub>1-4</sub>アルキル、及び - C<sub>1-4</sub>アルキルで置換された 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

30

## 【 1 6 】

有効量の上記【 1 4 】の化学物質の少なくとも 1 つを含む、医薬組成物。

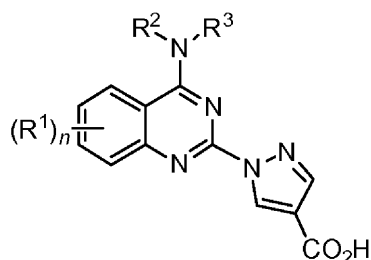
## 【 1 7 】

PHDインヒビタ活性を有する、治療有効量の式(I)の化合物、及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を、これらを投与する必要のある患者に投与する工程を含む、貧血症、低酸素症、虚血、末梢血管疾患、心筋梗塞、脳卒中、糖尿病、肥満症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、創傷、感染症、熱傷及び骨折の治療方法

40

## 【化 2 2 3】

式(I)



50

(式中、  
 $n$  は 0 ~ 3 であり、  
 $R^1$  は独立してハロ、 $-O-R^c$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、シクロヘキシル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたフェニル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジル、及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択されるメンバーであり、  
 $R^a$  は H でありかつ  $R^b$  は場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジルであり、あるいは  $R^a$  及び  $R^b$  は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、  
 $R^c$  はシクロヘキシル、場合により 1 つ以上の  $R^d$  メンバーで置換されたフェニルであり、  
 $R^d$  は独立して $-H$ 、ハロ、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、  
 $R^2$  は独立して $-H$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、  
 $R^3$  は独立して $-H$ 、場合により $-OCH_3$  又は $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ で置換された $-C_{1-4}$ アルキル、シアノ、 $-SO_2CH_3$ 、テトラヒドロピラン、 $-(CH_2)_mC_{3-8}$ シクロアルキル、場合により 1 つ以上のハロ又は $-C_{1-4}$ アルキルで置換された $-(CH_2)_m$ フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、  
 $m$  は 0 ~ 1 であり、  
 $R^2$  及び  $R^3$  は、それらが結合している窒素と共に、場合により O、N、S を含有し、場合により $-OH$ 、シアノ、ハロ、 $-N-C(O)C_{1-4}$ アルキル、及び $-C_{1-4}$ アルキルで置換された 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

10

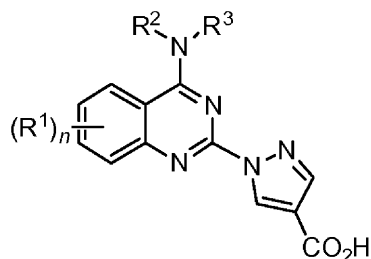
20

[ 1 8 ]

PHD インヒビタ活性を有する、治療有効量の式 (I) の化合物、及びそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、及び医薬的に許容され得る塩を、これらを投与する必要のある患者に投与する工程を含む、低酸素性障害の治療方法

【化 2 2 4】

式(I)



30

(式中、  
 $n$  は 0 ~ 3 であり、  
 $R^1$  は独立してハロ、 $-O-R^c$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、シクロヘキシル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたフェニル、場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジル、及び $-NR^aR^b$ からなる群から選択されるメンバーであり、  
 $R^a$  は H でありかつ  $R^b$  は場合により $-C_{1-4}$ アルキルで置換されたベンジルであり、あるいは  $R^a$  及び  $R^b$  は、それらが結合している窒素と共にピペリジン環を形成し、  
 $R^c$  はシクロヘキシル、場合により 1 つ以上の  $R^d$  メンバーで置換されたフェニルであり、  
 $R^d$  は独立して $-H$ 、ハロ、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、  
 $R^2$  は独立して $-H$ 、及び $-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択されるメンバーであり、

40

50

$R^3$ は独立して - H、場合により -  $OC_1H_3$ 又は -  $N(C_{1-4}アルキル)_2$ で置換された -  $C_{1-4}$ アルキル、シアノ、 -  $SO_2C_1H_3$ 、テトラヒドロピラン、 -  $(CH_2)_mC_{3-8}$ シクロアルキル、場合により1つ以上のハロ又は -  $C_{1-4}$ アルキルで置換された -  $(CH_2)_m$ フェニルからなる群から選択されるメンバーであり、

$m$ は0～1であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、それらが結合している窒素と共に、場合によりO、N、Sを含有し、場合により - OH、シアノ、ハロ、 -  $N-C(O)C_{1-4}$ アルキル、及び -  $C_{1-4}$ アルキルで置換された4～7員のヘテロシクロアルキル環を形成し得る)。

[ 1 9 ]

前記低酸素性障害が、貧血症、虚血、脳卒中、心筋梗塞及び冠状動脈疾患からなる群から選択される、上記[ 1 8 ]に記載の方法。

10

[ 2 0 ]

治療有効量の上記[ 1 ]に記載の化合物を、これらを投与する必要がある患者に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

[ 2 1 ]

治療有効量の上記[ 1 ]に記載の化合物を、これらを投与する必要がある患者に投与することを含む、創傷の治療方法。

[ 2 2 ]

治療有効量の上記[ 1 ]に記載の化合物を、これらを投与する必要がある患者に投与することを含む、代謝性疾患の治療方法。

20

[ 2 3 ]

前記代謝性疾患が肥満症又は糖尿病である、上記[ 2 2 ]に記載の方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	

- (72)発明者 ラビノウィッツ, マイケル, エイチ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 9, サン ディエゴ, セルティック コート 8 5  
2 5
- (72)発明者 ローゼン, マーク, ディー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, ヴィア シンタ 5 0 5 2
- (72)発明者 タランティーノ, カイル, ティー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 9, サン ディエゴ, ケンダール ストリート 4  
0 6 7
- (72)発明者 ヴェンカテサン, ハリハラン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 8, サン ディエゴ, バーナード オークス ドラ  
イブ 1 7 0 6 5

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 0 4 2 2 6 ( U S , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 7 2 6 9 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 0 - 5 0 7 6 0 6 ( J P , A )  
特表 2 0 0 9 - 5 4 1 4 8 6 ( J P , A )  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2 0 0 6 年, Vol.16 No.21, p.5687-5690  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2 0 0 6 年, Vol.16 No.21, p.5616-5620

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 3 / 0 4  
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )