

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-524733

(P2017-524733A)

(43) 公表日 平成29年8月31日 (2017.8.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 491/052 (2006.01)	C O 7 D 491/052 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 197 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-519756 (P2017-519756)	(71) 出願人	516386845
(86) (22) 出願日	平成26年12月22日 (2014.12.22)		トコフェレックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月20日 (2017.2.20)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01803, バーリントン, ニュー イングランド エグゼクティブ オフィス パーク 15, スイート 1087
(86) 国際出願番号	PCT/CN2014/094459		
(87) 国際公開番号	W02015/196759	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成27年12月30日 (2015.12.30)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2014/080519	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成26年6月23日 (2014.6.23)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 F S H R のモジュレータとしてのピラゾール化合物およびその使用

(57) 【要約】

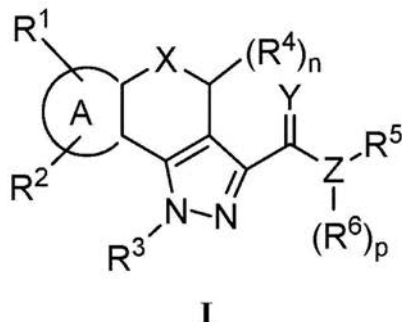
ピラゾール化合物およびその薬学的に許容可能な組成物が開示されている。この化合物および組成物は、卵胞刺激ホルモン受容体 (F S H R) の正のアロステリックモジュレータとして用いられることが可能である。本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な組成物は、卵胞刺激ホルモンイベントによって生起される異常な細胞応答に関連する多様な疾病、障害または状態の処置に有用である。このような疾病、障害または状態としては、本明細書に記載のものが挙げられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 101】



10

(式中、

Xは、O、S、SO、SO₂またはNRであり；

Yは、O、SまたはNRであり；

Zは、O、S、SO、SO₂またはNであり；ここで、ZがO、S、SOまたはSO₂である場合、pは0であり；

各Rは、独立して、水素、C₁～6脂肪族、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または

20

同一の原子上の2個のR基は、これらが結合している原子と一緒に、アリール環、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

環Aは、縮合アリール、縮合3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合5～6員単環式ヘテロアリール環であり；

30

R¹は、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

R²は、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

R³は、任意選択により置換されているアリールであり；

40

各R⁴は、独立して、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

R⁵は、C₁～6脂肪族、-SO₂R、-SOR、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；

R⁶は、水素、C₁～6脂肪族、-SO₂R、-SOR、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ

50

原子を有する 3 ~ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または

R⁵ および R⁶ は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

n は 0、1 または 2 であり；および

p は 0 または 1 である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 2】

X が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A がフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が -OR であり、および R² が、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

20

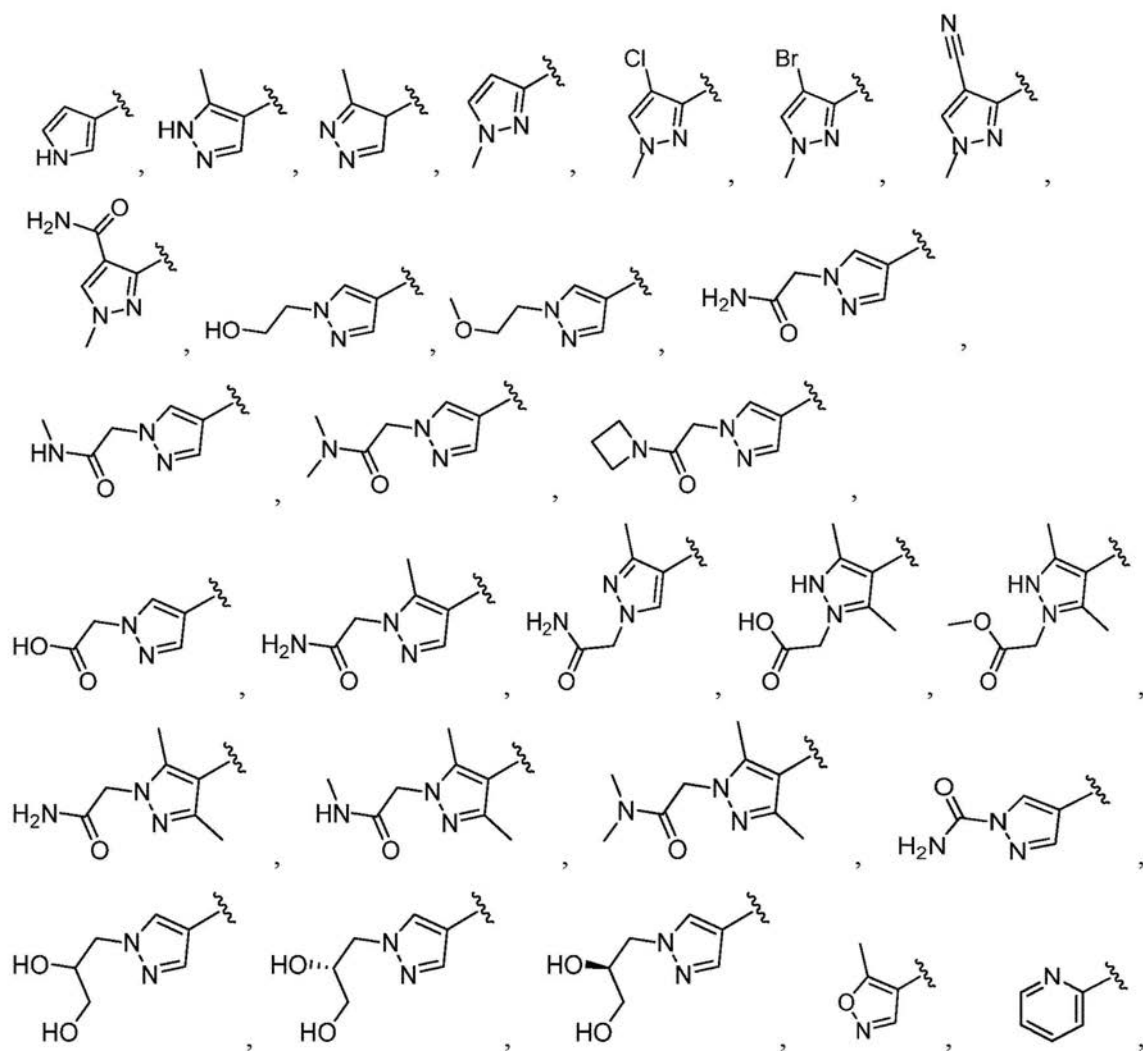
【請求項 7】

R¹ が -OR であり、および R² が、6 員アリール環、3 員炭素環、または 1 ~ 4 個の窒素原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R² が

【化 1 0 2】

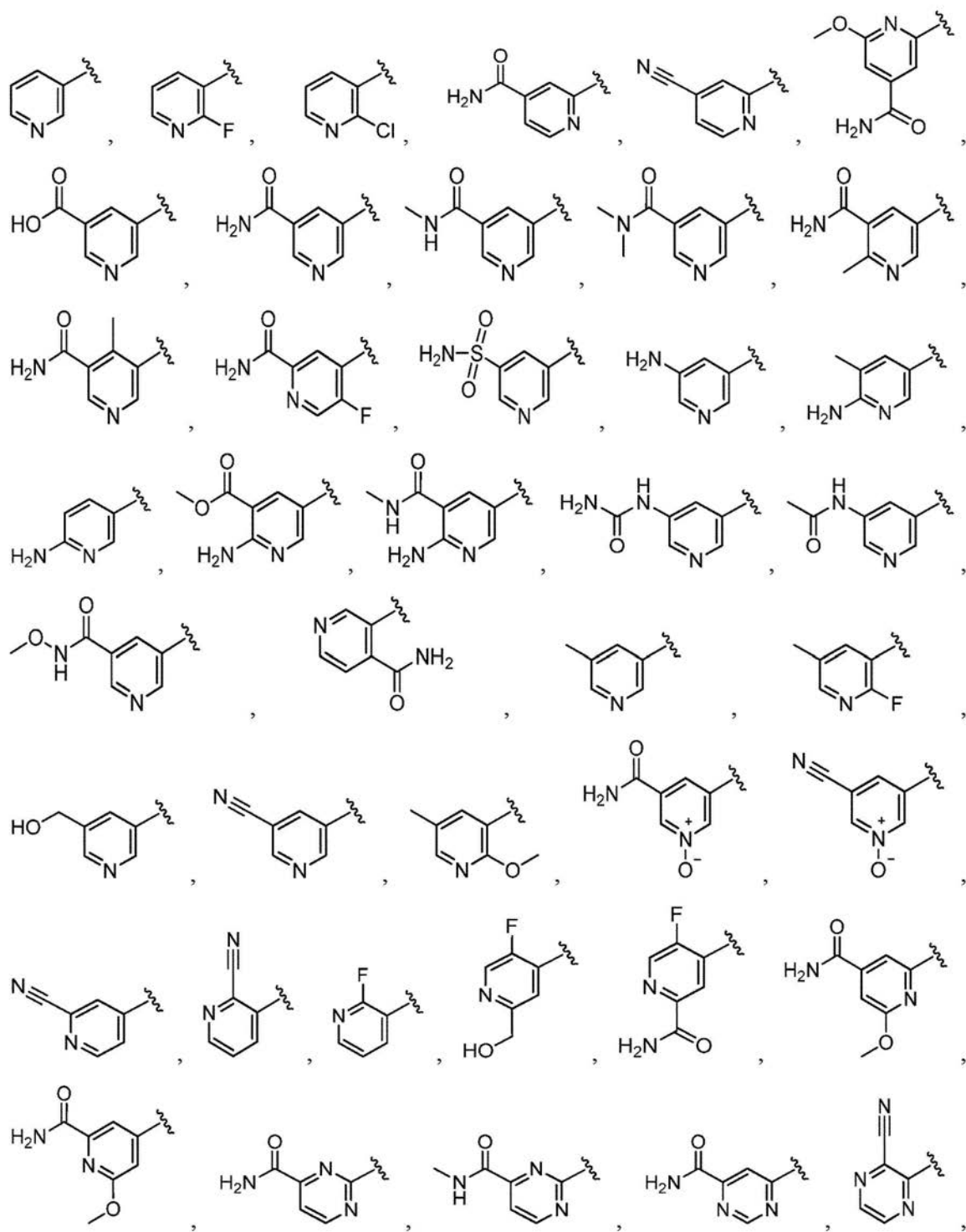


10

20

30

【化 1 0 3】



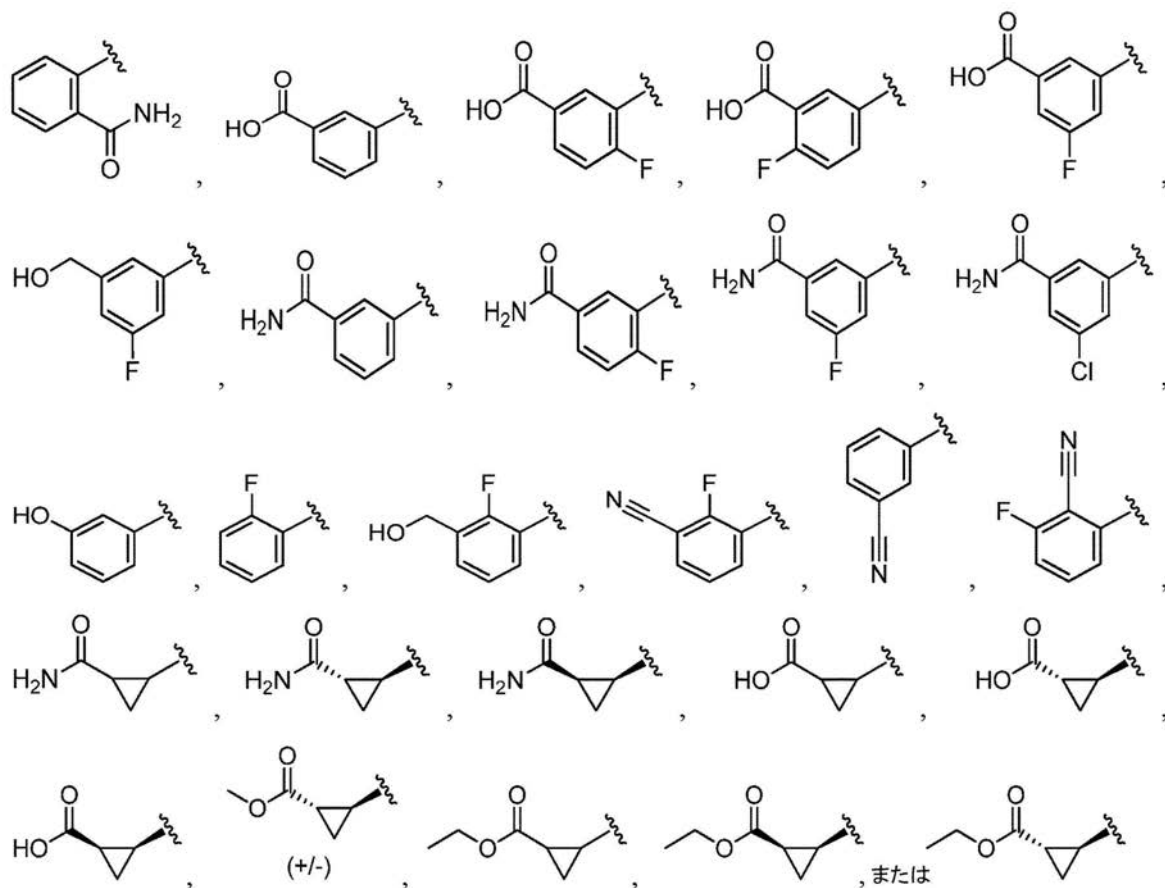
10

20

30

40

【化 1 0 4】



10

20

である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

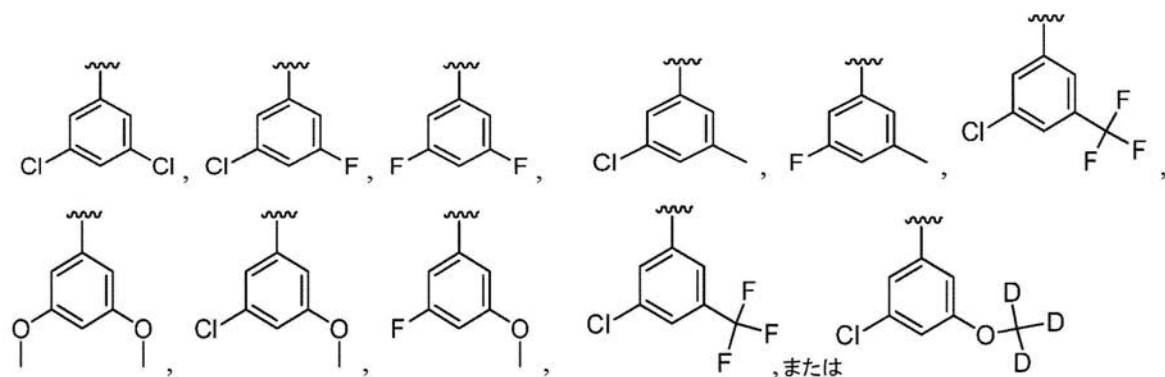
R^3 が、任意選択により置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^3 が

30

【化 1 0 5】



40

である、請求項 9 に記載の化合物。

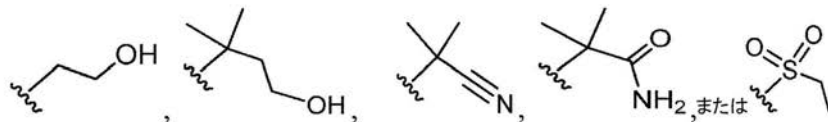
【請求項 11】

R^5 が、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^5 が、メチル、t-ブチル、

【化 1 0 6】



である、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

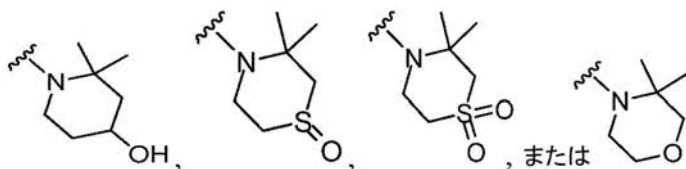
Z が N であり、かつ R⁵、R⁶ および Z が、各々が結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 8 員複素環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 4】

Z が N であり、かつ Z、R⁵ および R⁶ によって形成される前記環が

【化 1 0 7】



である、請求項 1 3 に記載の化合物。

20

【請求項 1 5】

R⁶ が、任意選択により置換されている C₁ ~ 6 脂肪族または -SO₂R である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R⁶ が、メチル、エチル、t-ブチル、または

【化 1 0 8】



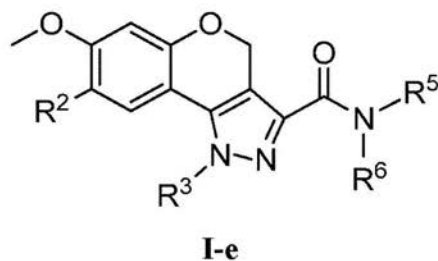
である、請求項 1 5 に記載の化合物。

30

【請求項 1 7】

式 I - e :

【化 1 0 9】



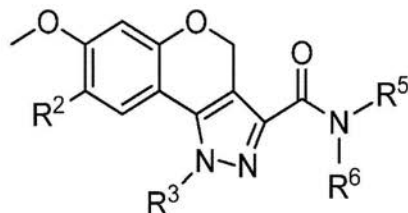
40

の、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 8】

式 I - f :

【化 1 1 0】



I-f

10

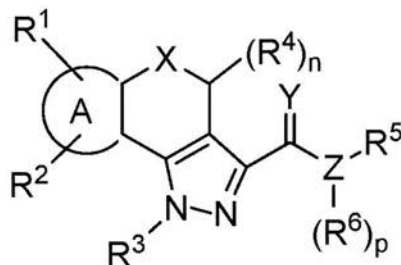
(式中、
 R^2 は、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；
 R^3 は、任意選択により置換されているフェニルであり；
 R^5 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；
 R^6 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族または $-SO_2R$ であり；または
 R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている3～8員複素環を形成している)
 の、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項19】

式II

【化 1 1 1】



II

30

(式中、
 X は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NR であり；
 Y は、 O 、 S または NR であり；
 Z は、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または N であり；ここで、 Z が O 、 S 、 SO または SO_2 である場合、 p は0であり；
 各 R は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または
 同一の原子上の2個の R 基は、これらが結合している原子と一緒に、アリール環、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環を形成しており；これらの各々は任意選択により置換されており；
 環 A は、縮合アリール、縮合3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合5

40

50

～ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；

R^1 は、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R または -N(R)₂ であり；

R^2 は、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R または -N(R)₂ であり；

R^3 は、任意選択により置換されている 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；

各 R^4 は、独立して、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂R または -N(R)₂ であり；

10

R^5 は、C₁ ～ 6 脂肪族、-SO₂R、-SOR、アリール、3 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；

R^6 は、水素、C₁ ～ 6 脂肪族、SO₂R、-SOR、アリール、3 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意

20

選択により置換されており；または R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 8 員ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

n は 0、1 または 2 であり；および

p は 0 または 1 である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

X が O である、請求項 19 に記載の化合物。

30

【請求項 21】

Y が O である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

Z が N である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

環 A がフェニルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^1 が -OR であり、および R^2 が、-OR、C₁ ～ 6 脂肪族、アリール、3 ～ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意

40

選択により置換されている、請求項 19 に記載の化合物。

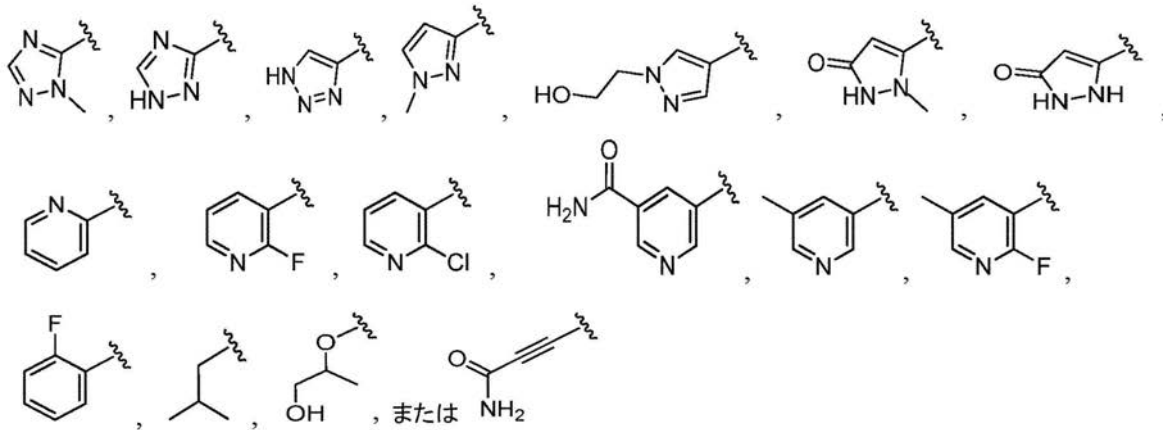
【請求項 25】

R^1 が -OR であり、および R^2 が、-OR、C₁ ～ 6 脂肪族、6 員アリール環、または 1 ～ 4 個の窒素原子を有する 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^2 が

【化 1 1 2】



10

である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

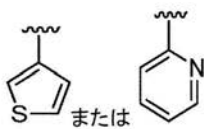
R^3 が、チオフェニルまたはピリジルである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R^3 が

20

【化 1 1 3】



である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

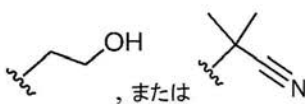
R^5 が、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族である、請求項 1 9 に記載の化合物。

30

【請求項 3 0】

R^5 が、メチル、*t*-ブチル、

【化 1 1 4】



である、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

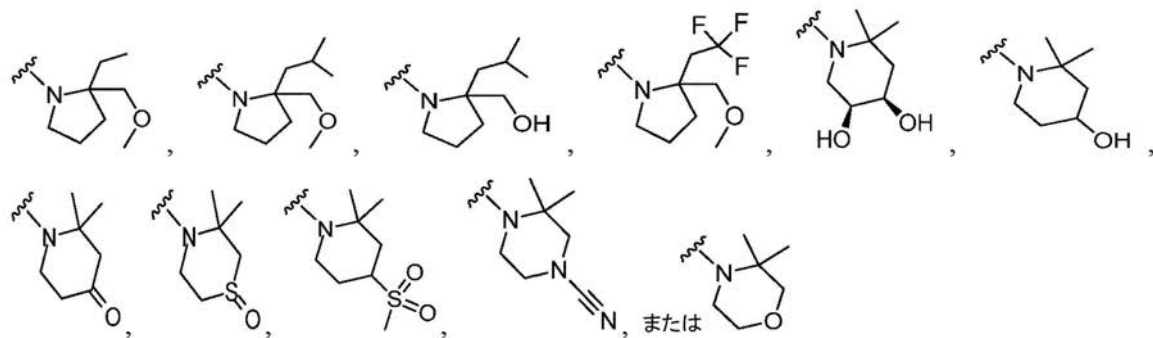
Z が N であり、かつ R^5 、 R^6 および Z が、各々が結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 8 員複素環を形成している、請求項 1 9 に記載の化合物。

40

【請求項 3 2】

Z が N であり、かつ Z、 R^5 および R^6 によって形成される前記環が

【化 1 1 5】



10

である、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^6 が、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

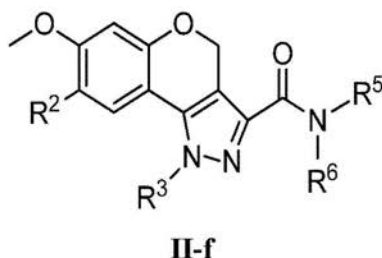
R^6 がメチルまたは t -ブチルである、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

式 II - f :

20

【化 1 1 6】



30

(式中、

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-OR$ 、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；
 R^3 は、任意選択により置換されているチオフェニルまたはピリジルであり；

R^5 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R^6 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族または $-SO_2R$ であり；または R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 8 員複素環を形成している)

の、請求項 1 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 3 6】

表 1 から選択される、請求項 1 または 1 9 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

請求項 1 または 1 9 に記載の化合物と、薬学的に許容可能なアジュバント、キャリアまたはビヒクルとを含む薬学的組成物。

【請求項 3 8】

患者または生物学的サンプルにおける FSHR またはその変異体の活性を調節する方法であって、請求項 1 に記載の化合物またはその生理学的に許容可能な塩を前記患者に投与するステップ、または前記生物学的サンプルを請求項 1 に記載の化合物またはその生理学的に許容可能な塩に接触させるステップを含む方法。

50

【請求項 39】

F S H R 媒介性障害の処置を、それを必要とする患者において行う方法であって、請求項 1 または 19 に記載の化合物を前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 40】

対象における受胎障害を処置する方法であって、請求項 1 または 19 に記載の化合物またはその生理学的に許容可能な塩を前記対象に投与するステップを含む方法。

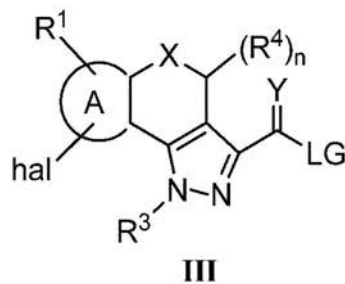
【請求項 41】

F S H R 媒介性障害の予防的または治療的処置のための医薬品を生成するための、請求項 1 もしくは 19 に記載の化合物またはその生理学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 42】

請求項 1 または 19 に記載の式 I または式 I I の化合物を製造するプロセスであって、式 (I I I)

【化 1 1 7】



(式中、X、Y、R¹、R³、R⁴ および n は、請求項 1 または 19 に定義されているとおりであり、かつ LG は脱離基である)

の化合物を、式 Z H (R⁵) (R⁶)_p

(式中、Z、R⁵、R⁶ および p は、請求項 1 または 19 に定義されているとおりである)

の化合物と反応させて、式 I または式 I I :

【化 1 1 8】



(式中、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、n および p は、請求項 1 または 19 に定義されているとおりである)

の化合物を得るステップを含むプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、卵胞刺激ホルモン受容体 (F S H R) のアゴニストとして有用なピラゾール化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容可能な組成物、および種々の障害の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

ゴナドトロピンは、新陳代謝、体温調節および生殖作用を含む多様な身体機能における重要な機能を果たす。ゴナドトロピンは特定の生殖腺細胞タイプに作用して、卵巣分化および精巣分化、ならびにステロイド生成を開始させる。ゴナドトロピン F S H（卵巣刺激ホルモン）は、ゴナドトロピン放出ホルモンおよびエストロゲンの影響下において下垂体前葉から、ならびに妊娠中に胎盤から放出される。F S Hは、共に脳下垂体において産生される黄体形成ホルモン（L H）および甲状腺刺激ホルモン（T S H）、ならびに胎盤において産生される絨毛性ゴナドトロピン（C G）と構造的類似性を有するヘテロ二量体糖タンパク質ホルモンである。女性では、F S Hは、卵巣の発育および成熟の刺激において重要な役割を果たし、加えて、F S Hはエストロゲンの分泌を制御する主なホルモンであり、他方でL Hは排卵を誘発させる。男性では、F S Hは、精細管の完全性について関与していると共に、セルトリ細胞に作用して配偶子形成を支持する。

10

【 0 0 0 3 】

これらのホルモンは比較的大きく（28～38 k D a）、受容体結合特異性をもたらす異なるβ-サブユニットに非共有結合している共通のα-サブユニットから組成されている。これらのホルモンに係る細胞受容体は精巣セルトリ細胞および卵巣顆粒膜細胞で発現される。F S H受容体は膜結合受容体のGタンパク質共役クラスの構成要素であり、活性化された場合にアデニルシクラーゼの活性が増大するよう刺激するものであることが知られている。この結果、細胞内セカンドメッセンジャーである3',5'-アデノシンリン酸（c A M P）のレベルが高まり、次いで、ステロイド合成および分泌が高められる。これらの受容体のアミノ酸配列のハイドロパシシティプロットによって以下の3種の一般的なドメインが明らかにされる：アミノ末端細胞外ドメインであると考えられる親水性アミノ末端領域；膜貫通ドメインであると考えられる7回膜貫通長の疎水性セグメント；ならびにカルボキシ末端細胞内または細胞質ドメインであると考えられる可能性のあるリン酸化部位（セリン、スレオニンおよびチロシン残基）を含むカルボキシ末端領域。糖タンパク質ホルモン受容体ファミリーは、ホルモン結合に関与している親水性アミノ末端ドメインのサイズが大きく、β-2-アドレナリン受容体、ロドプシン受容体およびサブスタンスK受容体などの他のGタンパク質共役受容体とは区別される。

20

【 0 0 0 4 】

米国では毎年240万組のカップルが不妊を経験しており、処置に係る潜在的な候補とされている。尿から抽出または組み換え型DNA技術によって生成されるF S Hは、排卵誘発および調節卵巣過刺激のために専門家によって用いられる、非経口投与されるタンパク質産物である。排卵誘発は1個の卵巣を排卵させるために行われるが、調節卵巣過刺激は、例えば体外受精（I V F）といった種々の体外補助生殖医療における使用のため、複数個の卵母細胞を採取するために行われる。F S Hはまた、例えばいくつかの種類の精子形成不全といった男性の性腺機能低下症および男性不妊症を処置するために臨床で利用される。

30

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

F S H Rは、卵巣の成長過程におけるきわめて特異的な標的であり、専ら卵巣において発現される。しかしながら、F S Hの使用は、価格が高いこと、経口投薬がないこと、および専門医による広範なモニタリングが必要であることから限定的である。従って、経口投与のために開発される可能性があるF S Hに代わる非ペプチド性の小分子の同定が望まれている。アゴニスト特性を有する低分子量F S H模倣薬が、国際公開第2002/09706号パンフレットおよび国際公開第2010/136438号パンフレット、ならびに米国特許第6,653,338号明細書に開示されている。F S H Rを選択的に活性化させる低分子量ホルモン模倣薬に対する必要性が依然として存在している。

40

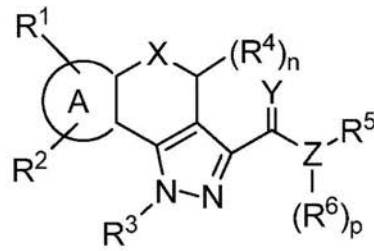
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

50

本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な組成物がFSHRのモジュレータとして有効であることが今や見出された。このような化合物は、一般式Iもしくは式II:

【化1】



IまたはII

またはその薬学的に許容可能な塩を有し、式中、環A、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、nおよびpの各々は、本明細書における実施形態において定義および記載されているとおりである。

【0007】

本発明の化合物およびその薬学的に許容可能な組成物は、卵胞刺激ホルモンイベントによって生起される異常な細胞応答に関連する多様な疾病、障害または状態の処置に有用である。このような疾病、障害または状態としては、本明細書に記載のものが挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

1. 本発明の化合物の概要

特定の実施形態において、本発明は、卵胞刺激ホルモン受容体(FSHR)のモジュレータを提供する。特定の実施形態において、本発明は、FSHRの正のアロステリックモジュレータを提供する。いくつかの実施形態において、このような化合物は本明細書に記載の式のものまたはその薬学的に許容可能な塩を含み、ここで、各可変の項目は本明細書に定義および記載されているとおりである。

【0009】

2. 化合物および定義

本発明の化合物は一般に上記のものを含むと共に、本明細書に開示されているクラス、サブクラスおよび種によってさらに例示されている。本明細書において用いられるところ、別段の定めがある場合を除き以下の定義が適用されるべきである。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定されている。また、有機化学の一般原則は、その内容全体が参照により本明細書において援用される“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

【0010】

本明細書において用いられるところ、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和ユニットを含有する直鎖(すなわち、分岐していない)もしくは分岐、置換もしくは非置換の炭化水素鎖、または完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和ユニットを含有するが、芳香族(本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される)ではなく、分子の残部に対する結合点が1つである単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素を意味する。

別段の規定がある場合を除き、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、およびさらに他の実施形態において、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）とは、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和ユニットを含有するが、芳香族ではなく、分子の残部に対する結合点が1つである単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素を指す。例示的な脂肪族基は、直鎖または分岐鎖、置換または非置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル基であると共に、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどのこれらの混成物である。

10

【0011】

「低級アルキル」という用語は $C_1 \sim 4$ 直鎖もしくは分岐アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびt-ブチルである。

【0012】

「低級ハロアルキル」という用語は、1個または複数個のハロゲン原子で置換されている $C_1 \sim 4$ 直鎖もしくは分岐アルキル基を指す。

【0013】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素またはリンの1つまたは複数意味する（窒素、硫黄もしくはリンのいずれかの酸化型；いずれかの塩基性窒素の四級化形態、または複素環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル)、NH(ピロリジニル)またはNR⁺(N-置換ピロリジニル)を含む)。

20

【0014】

本明細書において用いられるところ、「不飽和」という用語は、ある部分が1つまたは複数の不飽和ユニットを有することを意味する。

【0015】

本明細書において用いられるところ、「二価の $C_1 \sim 8$ （または $C_1 \sim 6$ ）飽和または不飽和、直鎖もしくは分岐、炭化水素鎖」という用語は、本明細書において定義されるとおり直鎖もしくは分岐鎖である二価のアルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン鎖を指す。

30

【0016】

「アルキレン」という用語は二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」はポリメチレン基（すなわち、 $-(CH_2)_n-$ ）であり、ここで、nは、1～6、1～4、1～3、1～2または2～3であることが好ましい正の整数である。置換アルキレン鎖は、1個または複数個のメチレン水素原子が置換基で置換されているポリメチレン基である。好適な置換基としては、下記において置換脂肪族基について記載されているものが挙げられる。

【0017】

「アルケニレン」という用語は二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1個または複数個の水素原子が置換基で置換されている少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。好適な置換基としては、下記において置換脂肪族基について記載されているものが挙げられる。

40

【0018】

「ハロゲン」という用語はF、Cl、BrまたはIを意味する。

【0019】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリーロキシアルキル」などのより大型の部分の一部として用いられる「アリール」という用語は、合計で5～14個の環員を有する単環系および二環系を指し、ここで、この系中の少なくとも1つの環は芳香族であると共に、この系中の各環は3～7個の環員を含有する。「アリール」という用語は、用語「アリール環」と同義的に用いられる。本発明の特定の実施形態において

50

、「アリール」とは芳香族環系を指す。例示的なアリール基は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル等であり、これは、任意選択により、1個または複数個の置換基を含む。また、本明細書において用いられるところ、「アリール」という用語の範囲には、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチル等などの1つまたは複数の非芳香族環に芳香族環が縮合している基が含まれる。

【0020】

単独で、または例えば「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」といったより大型の部分の一部として用いられる「ヘテロアリール」および「ヘテロアリ-」という用語は、5～10個の環原子、好ましくは、5、6、または9個の環原子を有し；環式アレイにおいて共有される6、10または14個の π 電子を有し；および炭素原子に追加して、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は窒素、酸素または硫黄を指すと共に、窒素または硫黄のいずれかの酸化型、および塩基性窒素のいずれかの四級化形態を含む。ヘテロアリール基としては、特に限定されないが、チオフェニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルが挙げられる。本明細書において用いられるところ、「ヘテロアリール」および「ヘテロアリ-」という用語はまた、ラジカルまたは結合点が芳香族複素環に存在する、芳香族複素環がアリール、脂環式またはヘテロシクリル環の1つまたは複数に縮合している基を含む。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、任意選択により、単環式もしくは二環式である。「ヘテロアリール」という用語は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「芳香族複素環式」と同義的に用いられ、これらの用語はいずれも任意選択により置換されている環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基を指し、ここで、アルキルおよびヘテロアリール部分は、独立して、任意選択により置換されている。

【0021】

本明細書において用いられるところ、「チエニル」および「チオフェニル」という用語は同義的に用いられると共に単一の硫黄ヘテロ原子を含有する5員単環式ヘテロアリール環を指す。

【0022】

本明細書において用いられるところ、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」および「複素環」という用語は同義的に用いられると共に、飽和もしくは部分不飽和であると共に、炭素原子に追加して、1個または複数個、好ましくは、1個～4個の上記に定義されているヘテロ原子を有する、安定な5～7員単環式または7～10員二環式複素環式部分を指す。複素環の環原子の言及において用いられる場合、「窒素」という用語は、置換されている窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和もしくは部分不飽和環において、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル)、NH(ピロリジニル)または ^+NR (N-置換ピロリジニル)である。

【0023】

複素環はいずれかのヘテロ原子または炭素原子でその側基に結合していることが可能であり、これにより安定な構造がもたらされると共に、環原子のいずれかが任意選択により置換されることが可能である。このような飽和もしくは部分不飽和複素環式ラジカルの例

としては、特に限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」という用語は本明細書において同義的に用いられ、また、ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環に存在する、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニルなどのアリール、ヘテロアリールまたは脂環式環の1つまたは複数にヘテロシクリル環が縮合している供給を含む。ヘテロシクリル基は、任意選択により、単環式もしくはは二環式である。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指し、ここで、アルキルおよびヘテロシクリル部分は、独立して、任意選択により置換されている。

10

【0024】

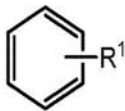
本明細書において用いられるところ、「部分不飽和」という用語は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、本明細書において定義されるところ、複数の不飽和部位を有する環を含むことが意図されているが、アリールまたはヘテロアリール部分が含まれることは意図されていない。

【0025】

本明細書に記載されているとおり、一定の本発明の化合物は、「任意選択により置換されている」部分を含有する。通常、「置換されている」という用語は、「任意選択により」という用語の後に続くかどうかに係わず、指定されている部分の1個または複数個の水素が好適な置換基で置換されていることを意味する。「置換されている」は、構造から明示的または暗示的である1個または複数個の水素に適用される（例えば、

20

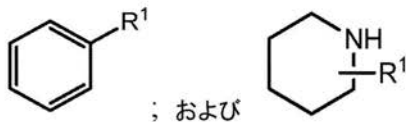
【化2】



30

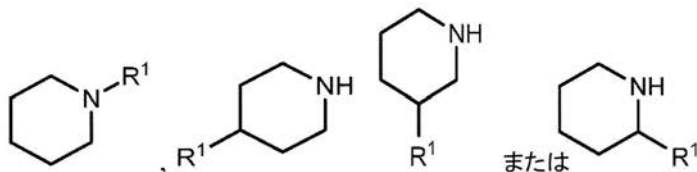
は、少なくとも

【化3】



は、少なくとも

【化4】



40

を指す)。別段の定めがある場合を除き、「任意選択により置換されている」基は、基の置換可能な位置の各々において好適な置換基を有し、いずれかの所与の構造において2つ以上の位置が特定されている基から選択される2つ以上の置換基で置換されている場合、この置換基は、全ての位置で同一または異なるものである。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、安定であるか、または化学的に可能性のある化合物の形成をもたら

50

すものであることが好ましい。「安定」という用語は、本明細書において用いられるところ、その生成、検出を行うことが可能である条件、ならびに特定の実施形態において、その回収、精製、および本明細書に開示の目的の1つまたは複数に係る使用を行うことが可能である条件に供された場合においても、実質的に変性されない化合物を指す。

【0026】

「任意選択により置換されている」基の置換可能な炭素原子における好適な一価置換基は、独立して、重水素；ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ （これらは、 R° で任意選択により置換されている）； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ （これは、 R° で任意選択により置換されている）； $-CH=CHPh$ （これは、 R° で任意選択により置換されている）； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル（これは、 R° で任意選択により置換されている）； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ 、 $SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、ここで、各 R° は、以下に定義されているとおり任意選択により置換されていると共に、独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2$ -（5～6員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和またはアリール環であるか、または上記の定義に妨げられることなく、独立して存在している2つの R° は、介在する原子と一緒にあって、以下に定義されているとおり任意選択により置換されている、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分不飽和またはアリール単環式もしくは二環式環を形成する。

【0027】

R° における好適な一価置換基（または独立して存在している2つの R° と介在する原子とが一緒にあって形成される環）は、独立して、重水素、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖もしくは分岐アルキレン) $C(O)OR^\bullet$ または $-SSR^\bullet$ であり、ここで、各 $R^\bullet$ は、無置換であるか、または「ハロ」の後に続く場合、1個または複数個のハロゲンのみで置換されており、また、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立

して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環から独立して選択される。R^o の飽和炭素原子における好適な二価置換基は = O および = S を含む。

【0028】

「任意選択により置換されている」基の飽和炭素原子における好適な二価置換基は、以下の： = O、= S、= NNR^{*}₂、= NNHC(O)R^{*}、= NNHC(O)OR^{*}、= NNHS(O)₂R^{*}、= NR^{*}、= NOR^{*}、- O(C(R^{*}₂))₂₋₃O- または - S(C(R^{*}₂))₂₋₃S- を含み、ここで、各々独立して存在する R^{*} は、水素、以下に定義されているとおり置換されている C₁₋₆ 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環から選択される。「任意選択により置換されている」基の隣接する置換可能な炭素に結合している好適な二価置換基は、- O(CR^{*}₂)₂₋₃O- を含み、ここで、各々独立して存在する R^{*} は、水素、以下に定義されているとおり任意選択により置換されている C₁₋₆ 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環から選択される。

10

【0029】

R^{*} の脂肪族基における好適な置換基は、ハロゲン、- R^{*}、- (ハロ R^{*})、- OH、- OR^{*}、- O(ハロ R^{*})、- CN、- C(O)OH、- C(O)OR^{*}、- NH₂、- NHR^{*}、- NR^{*}₂ または - NO₂ を含み、ここで、各 R^{*} は、無置換であるか、または「ハロ」の後に続く場合、1 個または複数個のハロゲンのみで置換されており、また、独立して、C₁₋₄ 脂肪族、- CH₂Ph、- O(CH₂)₀₋₁Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環である。

20

【0030】

「任意選択により置換されている」基の置換可能な窒素における好適な置換基は、- R⁺、- NR⁺₂、- C(O)R⁺、- C(O)OR⁺、- C(O)C(O)R⁺、- C(O)CH₂C(O)R⁺、- S(O)₂R⁺、- S(O)₂NR⁺₂、- C(S)NR⁺₂、- C(NH)NR⁺₂、または - N(R⁺)S(O)₂R⁺ を含み；ここで、各 R⁺ は、独立して、水素、以下に定義されているとおり任意選択により置換されている C₁₋₆ 脂肪族、無置換 - OPh、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環であるか、または上記の定義に妨げられることなく、独立して存在している 2 つの R⁺ は、介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 3 ~ 12 員飽和、部分不飽和またはアリール単環式もしくは二環式環を形成する。

30

【0031】

「任意選択により置換されている」基の置換可能な硫黄における好適な置換基は、= O、(= O)₂、- R⁺、- NR⁺₂、- (= O)NR⁺₂、- (= O)₂NR⁺₂、- C(O)R⁺、- C(O)OR⁺、- C(O)C(O)R⁺、- C(O)CH₂C(O)R⁺、- C(S)NR⁺₂、- C(NH)NR⁺₂ または - N(R⁺)S(O)₂R⁺ を含み；ここで、各 R⁺ は、独立して、水素、以下に定義されているとおり任意選択により置換されている C₁₋₆ 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ~ 6 員飽和、部分不飽和またはアリール環であるか、または上記の定義に妨げられることなく、独立して存在している 2 つの R⁺ は、介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 3 ~ 12 員飽和、部分不飽和またはアリール単環式もしくは二環式環を形成する。

40

【0032】

R⁺ の脂肪族基における好適な置換基は、独立して、ハロゲン、- R^{*}、- (ハロ R^{*})

50

)、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O$ (ハロ $R^{\bullet}$)、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ または $-NO_2$ であり、ここで、各 $R^{\bullet}$ は無置換であるか、または「ハロ」の後に続く場合、1個または複数個のハロゲンのみで置換されており、また、独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_0-1Ph$ 、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員飽和、部分不飽和またはアリール環である。

【0033】

特定の実施形態において、「任意選択により置換されている」、「任意選択により置換されているアルキル」、「任意選択により置換されている「任意選択により置換されているアルケニル」、「任意選択により置換されているアルキニル」、「任意選択により置換されている炭素環式」、「任意選択により置換されているアリール」、「任意選択により置換されているヘテロアリール」、「任意選択により置換されている複素環式」、およびいずれかの他の任意選択により置換されている基という用語は、本明細書において用いられるところ、1、2もしくは3個またはそれを超える水素原子が独立して置換されることで置換または非置換とされる基を指し、典型的な置換基としては、特にこれらに限定されないが、

- F、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、重水素、
- OH、保護されたヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、チオオキソ、
- NO_2 、 $-CN$ 、 CF_3 、 N_3 、
- NH_2 、保護されたアミノ、 $-NH$ アルキル、 $-NH$ アルケニル、 $-NH$ アルキニル、
- NH シクロアルキル、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-NH$ -複素環式、
- ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、
- O-アルキル、O-アルケニル、O-アルキニル、O-シクロアルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、O-複素環式、
- $C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルケニル、 $-C(O)$ -アルキニル、 $-C(O)$ -カルボシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクリル、
- $CONH_2$ 、 $-CONH$ -アルキル、 $-CONH$ -アルケニル、 $-CONH$ -アルキニル、 $-CONH$ -カルボシクリル、 $-CONH$ -アリール、 $-CONH$ -ヘテロアリール、 $-CONH$ -ヘテロシクリル、
- OCO_2 -アルキル、 $-OCO_2$ -アルケニル、 $-OCO_2$ -アルキニル、 $-OCO_2$ -カルボシクリル、 $-OCO_2$ -アリール、 $-OCO_2$ -ヘテロアリール、 $-OCO_2$ -ヘテロシクリル、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONH$ -アルキル、 $-OCONH$ -アルケニル、 $-OCONH$ -アルキニル、 $-OCONH$ -カルボシクリル、 $-OCONH$ -アリール、 $-OCONH$ -ヘテロアリール、 $-OCONH$ -ヘテロシクリル、
- $NHC(O)$ -アルキル、 $-NHC(O)$ -アルケニル、 $-NHC(O)$ -アルキニル、 $-NHC(O)$ -カルボシクリル、 $-NHC(O)$ -アリール、 $-NHC(O)$ -ヘテロアリール、 $-NHC(O)$ -ヘテロシクリル、 $-NHCO_2$ -アルキル、 $-NHCO_2$ -アルケニル、 $-NHCO_2$ -アルキニル、 $-NHCO_2$ -カルボシクリル、 $-NHCO_2$ -アリール、 $-NHCO_2$ -ヘテロアリール、 $-NHCO_2$ -ヘテロシクリル、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH$ -アルキル、 $-NHC(O)NH$ -アルケニル、 $-NHC(O)NH$ -アルケニル、 $-NHC(O)NH$ -カルボシクリル、 $-NHC(O)NH$ -アリール、 $-NHC(O)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(O)NH$ -ヘテロシクリル、 $NHC(S)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH$ -アルキル、 $-NHC(S)NH$ -アルケニル、 $-NHC(S)NH$ -アルキニル、 $-NHC(S)NH$ -カルボシクリル、 $-NHC(S)NH$ -アリール、 $-NHC(S)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(S)NH$ -ヘテロシクリル、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH$ -アルキル、 $-NHC(NH)NH$ -アルケニル、 $-NHC(NH)NH$ -アルケニル、 $-NHC(NH)NH$ -カルボシクリル、 $-NHC(NH)NH$ -アリール、 $-NHC(NH)NH$ -ヘテロアリール、 $-NHC(NH)NH$ -ヘテロシクリル、 $-NHC(NH)$ -アルキル、

10

20

30

40

50

- $\text{NHC}(\text{NH})$ - アルケニル、- $\text{NHC}(\text{NH})$ - アルケニル、- $\text{NHC}(\text{NH})$ - カルボシクリル、- $\text{NHC}(\text{NH})$ - アリール、- $\text{NHC}(\text{NH})$ - ヘテロアリール、- $\text{NHC}(\text{NH})$ - ヘテロシクリル、
 - $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - アルキル、- $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - アルケニル、- $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - アルキニル、- $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - カルボシクリル、- $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - アリール、- $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - ヘテロアリール、- $\text{C}(\text{NH})\text{NH}$ - ヘテロシクリル、
 - $\text{S}(\text{O})$ - アルキル、- $\text{S}(\text{O})$ - アルケニル、- $\text{S}(\text{O})$ - アルキニル、- $\text{S}(\text{O})$ - カルボシクリル、- $\text{S}(\text{O})$ - アリール、- $\text{S}(\text{O})$ - ヘテロアリール、- $\text{S}(\text{O})$ - ヘテロシクリル - SO_2NH_2 、- SO_2NH - アルキル、- SO_2NH - アルケニル、
 - SO_2NH - アルキニル、- SO_2NH - カルボシクリル、- SO_2NH - アリール、
 - SO_2NH - ヘテロアリール、- SO_2NH - ヘテロシクリル、
 - NHSO_2 - アルキル、- NHSO_2 - アルケニル、- NHSO_2 - アルキニル、- NHSO_2 - カルボシクリル、- NHSO_2 - アリール、- NHSO_2 - ヘテロアリール、
 - NHSO_2 - ヘテロシクリル、
 - CH_2NH_2 、- $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、
 - モノ -、ジ - またはトリ - アルキルシリル、
 - アルキル、- アルケニル、- アルキニル、- アリール、- アリールアルキル、- ヘテロアリール、- ヘテロアリールアルキル、- ヘテロシクロアルキル、- シクロアルキル、- 炭素環式、- 複素環式、ポリアルコキシアルキル、ポリアルコキシ、- メトキシメトキシ、
 - メトキシエトキシ、- SH 、- S - アルキル、- S - アルケニル、- S - アルキニル、
 - S - カルボシクリル、- S - アリール、- S - ヘテロアリール、- S - ヘテロシクリルまたはメチルチオメチル
 が挙げられる。

【0034】

本明細書において用いられるところ、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、適切な医学的良識の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー性応答等を伴うことなくヒトおよび下等動物の組織との接触使用に好適であると共に、妥当な利益/リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容可能な塩は当技術分野において周知である。例えば、*S. M. Berge et al.* によって、参照により本明細書において援用される *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 において薬学的に許容可能な塩が詳細に記載されている。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩は、好適な無機酸および有機酸と塩基とから誘導されるものを含む。薬学的に許容可能な無毒の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成されるアミノ基の塩、またはイオン交換などの当技術分野において用いられる他の方法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレアート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、*p* - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。

【0035】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ

土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらに薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、無毒のアモニウム、第4級アモニウム、ならびにハライドイオン、水酸化イオン、カルボキシン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリアルスルホン酸イオンなどの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【0036】

別段の定めがある場合を除き、本明細書において示されている構造はまた、構造のすべての異性形態（例えば、鏡像異性、ジアステレオ異性および幾何異性（または配座異性形態））（例えば、各不斉中心に係るRおよびS立体配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE配座異性体）を含むことが意図されている。従って、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性、ジアステレオ異性および幾何異性（または配座異性）混合物が本発明の範囲内に包含される。別段の定めがある場合を除き、本発明の化合物のすべての互変異性形態が本発明の範囲内に包含される。

10

【0037】

さらに、別段の定めがある場合を除き、本明細書において示されている構造はまた、1個または複数個の同位体的に富化された原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図されている。例えば、水素が重水素もしくは三重水素によって置き換えられているか、または炭素が ^{13}C 富化炭素もしくは ^{14}C 富化炭素によって置き換えられている本構造を有する化合物は、本発明の範囲内に包含される。いくつかの実施形態において、この基は、個または複数個の重水素原子を含む。

20

【0038】

さらに、式(I)または式(II)の化合物はその同位体標識化形態を含むことが意図されている。式(I)または式(II)の化合物の同位体標識化形態は化合物の1個または複数個の原子が、通常自然に発生する原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1個以上の原子によって置き換えられている事実を除き、この化合物と同等である。容易に商業的に入手可能であると共に周知の方法によって式(I)または式(II)の化合物に組み込むことが可能である同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。上記の同位体および/または他の原子の他の同位体を1つまたは複数含有する式(I)または式(II)の化合物、そのプロドラッグ、またはそのいずれかの薬学的に許容可能な塩が本発明の一部であることが意図されている。式(I)または式(II)の同位体標識化化合物は多数の有益な方法で用いられることが可能である。例えば ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた、式(I)または式(II)の同位体標識化化合物は例えば、医薬品および/または基質組織分布アッセイに好適である。これらの放射性同位体（すなわち三重水素(^3H)および炭素-14(^{14}C))が、調製が単純であると共に検出性に優れているために特に好ましい。より重い同位体（例えば重水素(^2H)）を式(I)または式(II)の化合物に組み込むことが、この同位体標識化化合物の代謝安定性が高くなるために治療上有利である。代謝安定性が高いことは、インビボ半減期の延長または投与量の低下を直接的に意味し、これは、大部分の状況下において本発明の好ましい実施形態を表す。式(I)または式(II)の同位体標識化化合物は通常、本明細書における実施例の部および調製の部中の合成スキームおよび関連する記載において開示されている手法を行って、非同位体標識化反応体を容易に入手可能な同位体標識化反応体により置き換えることで調製可能である。

30

40

【0039】

重水素(^2H)はまた、一次速度論的同位体効果によって化合物の酸化代謝を操作する目的のために式(I)または式(II)の化合物に組み込まれることが可能である。一次速度論的同位体効果は、同位体核の交換によりもたらされる化学反応速度の変化であり、これは、この同位体の交換後における共有結合の形成に必要な基底エネルギーの変化によって引き起こされる。通常、より重い同位体の交換によって化学結合に係る基底エネルギー

50

一の低下がもたらされ、そのため、律速結合の開裂速度が低下する。多生成物反応の座標に沿った鞍部点領域またはその近傍において結合の開裂が生じる場合、生成物の構成比率を実質的に変えることが可能である。説明すると、非交換可能位置にある炭素原子に重水素が結合した場合、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度変化が典型的である。酸化に対する感受性を有する式(I)または式(II)の化合物に対してこの速度変化を適用可能である場合、インビボでのこの化合物のプロファイルを変え大きく変えることが可能であると共に、薬物動態学的特性の向上をもたらすことが可能である。

【0040】

治療薬の発見および開発に際して、当業者は、望ましいインビトロ特性を保持しながら薬物動態学的パラメータを最適化することが可能である。薬物動態学的プロファイルに劣っている多くの化合物は酸化代謝に感受性であると仮定することが妥当である。現在利用可能なインビトロ肝臓ミクロソームアッセイでは、この種の酸化代謝の経過に係る有用な情報が得られ、これにより、このような酸化代謝に対する抵抗性を介して安定性が向上した式(I)または式(II)の重水素化化合物の合理的な設計が可能となる。式(I)または式(II)の化合物の薬物動態学的プロファイルにおける顕著な向上はこれにより達成され、インビボ半減期($t/2$)の増加、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量反応曲線下面積(AUC)およびFによって定量的に、ならびに清掃率、投与量および材料費の低減によって表記可能である。

10

【0041】

以下によって上記の記載の例示が意図されている。例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合している水素原子といった酸化代謝に対する潜在的な攻撃部位を複数有する式(I)または式(II)の化合物は、これらの水素原子のいくつか、ほとんどまたはすべてが重水素原子によって置き換えられているようにするため、種々の水素原子の組み合わせが重水素原子によって置き換えられた一連のアナログとして調製される。半減期を測定することで、酸化代謝に対する抵抗性の向上に改善が見られる範囲の程度の好適かつ正確な判定が可能となる。このように、この種の重水素-水素交換の結果、親化合物の半減期を最大で100%延長させることが可能であることが判明している。

20

【0042】

式(I)または式(II)の化合物における重水素-水素交換を用いて、望ましくない有害な代謝産物を低減または排除するために、出発化合物の代謝産物スペクトルの好適な修飾を達成することも可能である。例えば、有害な代謝産物が酸化的炭素-水素(C-H)結合開裂を介して生じる場合、特定の酸化が律速ステップではない場合においても、重水素化アナログによって望ましくない代謝産物の産生が大幅に低減または排除されると仮定することが合理的であることが可能である。重水素-水素交換に関する当業技術におけるさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10)2927-2937, 1994、およびJarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993において見出され得る。

30

40

【0043】

本明細書において用いられるところ、「モジュレータ」という用語は、計測可能な程度に親和性を伴って、標的に対して結合する、および/または阻害する化合物として定義される。特定の実施形態において、モジュレータは、約50 μ M未満、約1 μ M未満、約500 nM未満、約100 nM未満または約10 nM未満の IC_{50} 、および/または結合定数を有する。

【0044】

本明細書において用いられるところ、「計測可能な程度に親和性」および「計測可能な程度に阻害」という用語は、本発明の化合物またはその組成物およびFSHRを含むサン

50

ブルと、F S H Rを含むが前記化合物またはその組成物を含まない同等のサンプルとの間のF S H R活性における計測可能な程度の変化を意味する。

【0045】

本発明によって想定される置換基および可変要素の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。本明細書において用いられるところ、「安定」という用語は、製造が可能な程度に十分な安定性を有すると共に、本明細書において詳述されている目的について有用とされるのに十分な期間の間、化合物の完全性が維持される化合物を指す（例えば、対象への治療的または予防的投与）。

【0046】

本明細書における可変要素のいずれかの定義における化学基の列举に係る言及は、単一の基または列举されている基の組み合わせのいずれかとしてのこの可変要素の定義を含む。本明細書における可変要素に係る実施形態の言及は、いずれかの単一の実施形態としての実施形態、またはいずれかの他の実施形態もしくはその一部との組み合わせを含む。

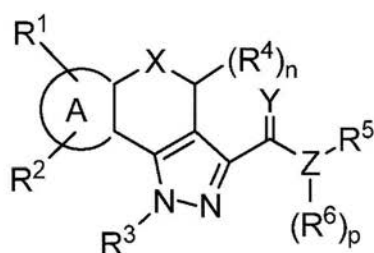
10

【0047】

3. 例示的な化合物の説明

一態様によれば、本発明は、式 I

【化5】



20

I

(式中、

Xは、O、S、SO、SO₂またはNRであり；

Yは、O、SまたはNRであり；

Zは、O、S、SO、SO₂またはNであり；ここで、ZがO、S、SOまたはSO₂である場合、pは0であり；

30

各Rは、独立して、水素、C₁~6脂肪族、アリール、3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または

同一の原子上の2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、アリール環、3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

40

環Aは、縮合アリール、縮合3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する縮合3~7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する縮合5~6員単環式ヘテロアリール環であり；

R¹は、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

R²は、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R

50

、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ であり；

R^3 は、任意選択により置換されているアリールであり；

各 R^4 は、独立して、 $-R$ 、ハロゲン、 $-H$ アルキル、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ であり；
 R^5 は、 C_{1-6} 脂肪族、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；

R^6 は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または

R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

n は0、1または2であり；および

p は0または1である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0048】

特定の実施形態において、 X は O である。特定の実施形態において、 X は S である。特定の実施形態において、 X は SO または SO_2 である。特定の実施形態において、 X は NR である。

【0049】

特定の実施形態において、 Y は O である。特定の実施形態において、 Y は S である。特定の実施形態において、 Y は NR である。

【0050】

特定の実施形態において、 Z は O である。特定の実施形態において、 Z は S である。特定の実施形態において、 Z は SO または SO_2 である。特定の実施形態において、 Z は N である。

【0051】

特定の実施形態において、環 A は縮合アリールである。特定の実施形態において、環 A は縮合3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、環 A は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合3～7員複素環である。特定の実施形態において、環 A は、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合5～6員単環式ヘテロアリール環である。

【0052】

特定の実施形態において、環 A は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル；1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、チアゾリル、チオフェニル、オキセタ

10

20

30

40

50

ニルまたはアゼチジニルである。

【0053】

特定の実施形態において、環Aはフェニルである。

【0054】

特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ または $-SOR$ である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-C(O)N(R)_2$ である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ である。

10

【0055】

特定の実施形態において、 R^1 は $-OR$ であり、およびRは水素である。

【0056】

特定の実施形態において、 R^1 は $-OR$ であり、およびRは、 C_{1-6} 脂肪族、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0057】

20

特定の実施形態において、 R^1 は $-OR$ であり、およびRは C_{1-6} 脂肪族である。特定の実施形態において、Rは、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。特定の実施形態において、Rは、メチルまたはまたは重水素化メチルである。特定の実施形態において、Rはメチルである。

【0058】

特定の実施形態において、 R^1 は $-OR$ であり、およびRは、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、Rは、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾ

30

40

50

リル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

10

【0059】

特定の実施形態において、 R^1 は - OR であり、および R^2 は、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0060】

特定の実施形態において、 R^1 は - OR であり、および R^2 は、6 員アリール環、3 員炭素環、または 1 ~ 4 個の窒素原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

20

【0061】

特定の実施形態において、 R^2 は水素である。

【0062】

特定の実施形態において、 R^2 は C_{1-6} 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^2 は C_{1-6} 脂肪族であり、ここで脂肪族基は C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、*i* - プロピル、ブチル、*s* - ブチル、*t* - ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^2 は C_{1-6} 脂肪族であり、ここで脂肪族基は C_{1-6} アルケニルである。

【0063】

特定の実施形態において、 R^2 は、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

30

【0064】

特定の実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0] ビシクロオクタニル、[4.3.0] ビシクロノナニル、[4.4.0] ビシクロデカニル、[2.2.2] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2

40

50

、3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル; 1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり; これらの各々は任意選択により置換されている。

【0065】

特定の実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO₂、- SO₂R、- SOR、- C(O)R、- CO₂R、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)₂、- NRSO₂Rまたは- N(R)₂である。

【0066】

特定の実施形態において、 R^2 は、F、Cl、Br、Iまたはハロアルキルである。

【0067】

特定の実施形態において、 R^2 は、- OR、- SR、- CN、- NO₂、- SO₂R、- SOR、- C(O)R、- CO₂R、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)₂、- NRSO₂Rまたは- N(R)₂である。特定の実施形態において、R は、C₁ ~ 6 脂肪族、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する3 ~ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり; これらの各々は任意選択により置換されている。特定の実施形態において、R は、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり; これらの各々は任意選択により置換されている。特定の実施形態において、R は、メチル、エチルまたはプロピルであり; これらの各々は任意選択により置換されている。他の実施形態において、R は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3 . 3 . 0] ビシクロオクタニル、[4 . 3 . 0] ビシクロノナニル、[4 . 4 . 0] ビシクロデカニル、[2 . 2 . 2] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル; 1, 2, 5 - オキサジアゾリル

10

20

30

40

50

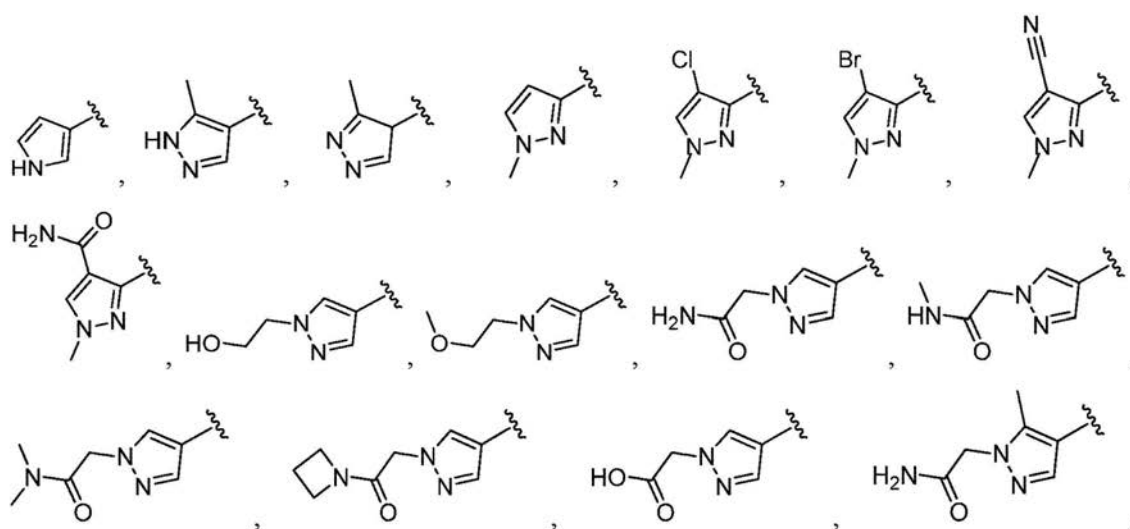
、 1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チア

10
ントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

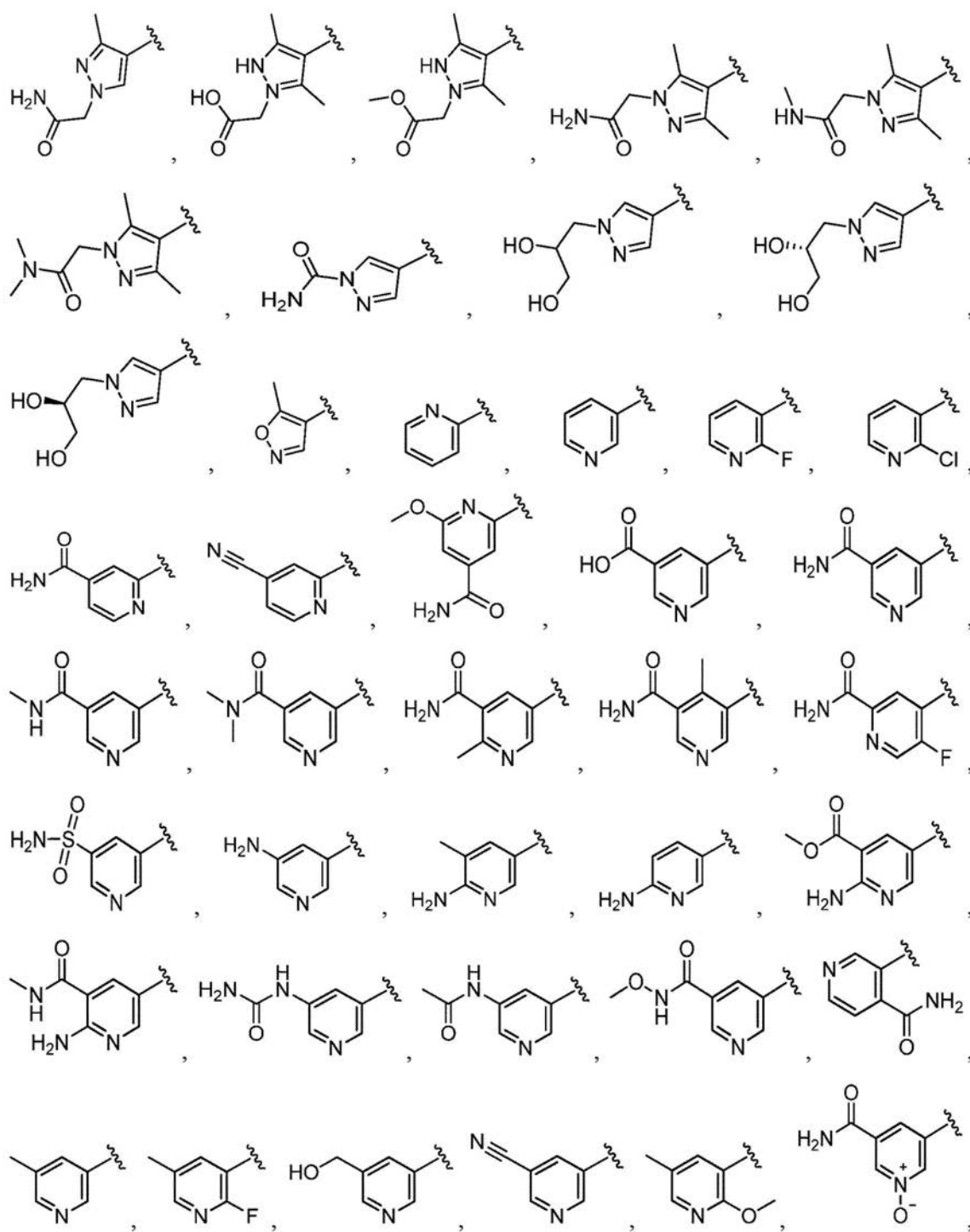
【 0 0 6 8 】

特定の実施形態において、 R^2 は

【 化 6 】



【化 7】



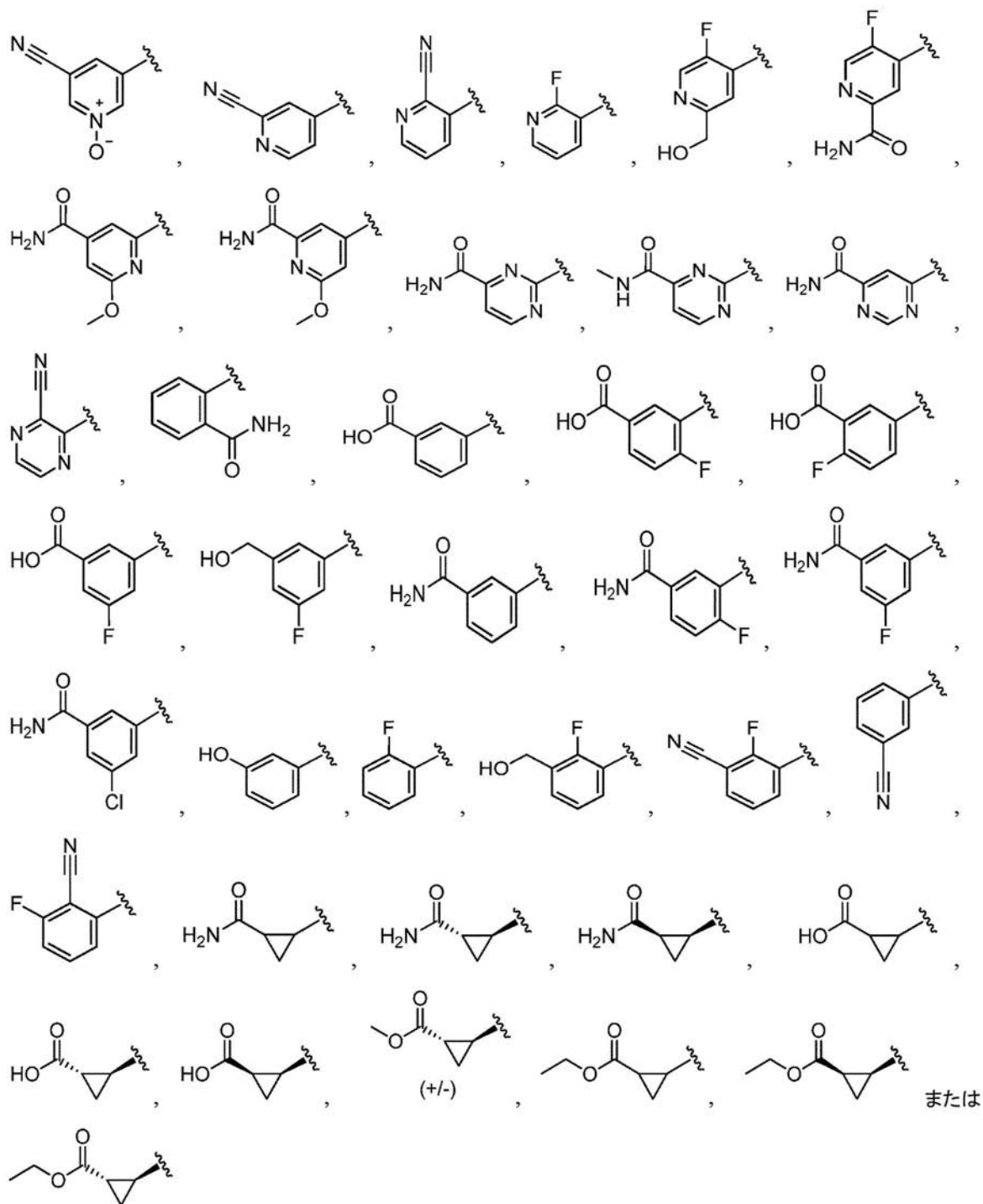
10

20

30

40

【化 8】



である。

【 0 0 6 9 】

特定の実施形態において、 R^3 は、フェニルまたはナフチルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【 0 0 7 0 】

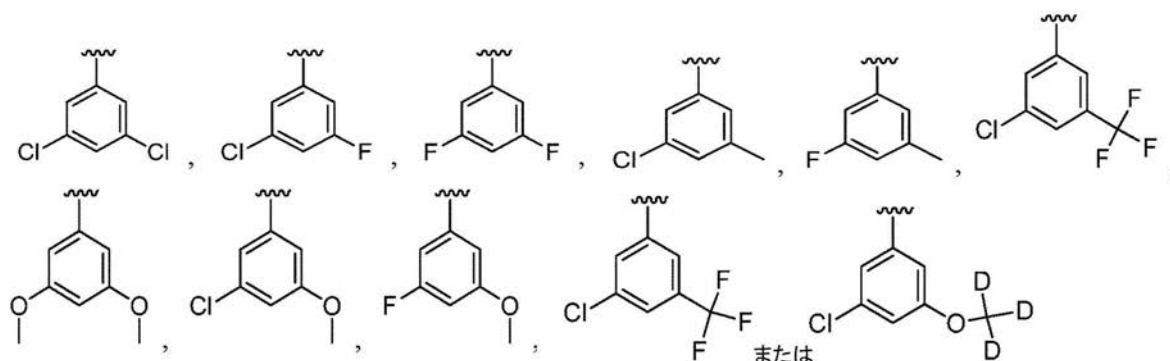
特定の実施形態において、 R^3 は、任意選択により置換されているフェニルである。特定の実施形態において、 R^3 は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Haloalkyl$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)$

)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂によって置換されているフェニルである。

【0071】

特定の実施形態において、R³は

【化9】



10

である。

【0072】

特定の実施形態において、各R⁴は、独立して水素である。

【0073】

特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、C₁~₆脂肪族、アリール、3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

20

【0074】

特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、任意選択により置換されているC₁~₆脂肪族である。特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、任意選択により置換されているアリールである。特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、任意選択により置換されている3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている3~7員複素環である。特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている5~6員単環式ヘテロアリール環である。

30

【0075】

特定の実施形態において、各R⁴は、独立して、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂である。

【0076】

特定の実施形態において、R⁵は、C₁~₆脂肪族、SO₂R、-SOR、アリール、3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する3~7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

40

【0077】

特定の実施形態において、R⁵は、任意選択により置換されているC₁~₆脂肪族である。特定の実施形態において、R⁵は、任意選択により置換されているアリールである。特定の実施形態において、R⁵は、任意選択により置換されている3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、R⁵は、窒素、酸素もしくは硫黄か

50

ら独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 7 員複素環である。特定の実施形態において、R⁵ は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0078】

特定の実施形態において、R⁵ は C₁ ~ 6 脂肪族である。特定の実施形態において、R⁵ は、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0079】

特定の実施形態において、R⁵ は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3 . 3 . 0] ビシクロオクタニル、[4 . 3 . 0] ビシクロノナニル、[4 . 4 . 0] ビシクロデカニル、[2 . 2 . 2] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2 , 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル；1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ペラジニル、ペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

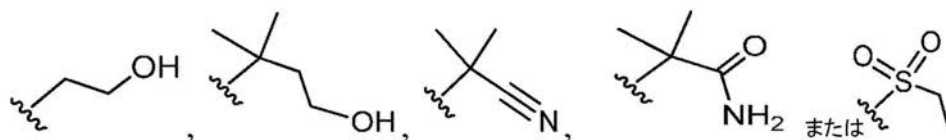
【0080】

特定の実施形態において、R⁵ および R⁶ は、各々が結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0081】

特定の実施形態において、R⁵ は、メチル、t - ブチル、

【化 1 0】



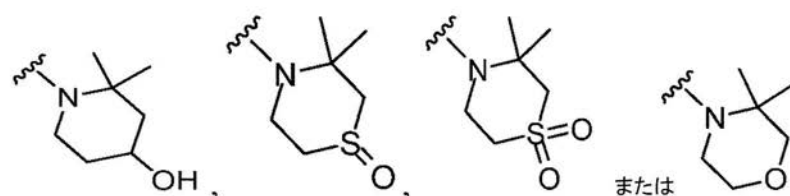
である。

【0082】

特定の実施形態において、ZはNである。特定の実施形態において、ZはNであり、かつR⁵、R⁶およびZは、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている3～8員複素環を形成する。特定の実施形態において、ZはNであり、かつZ、R⁵およびR⁶によって形成される環は

10

【化 1 1】



20

である。

【0083】

特定の実施形態において、R⁶は水素である。

【0084】

特定の実施形態において、R⁶は、C₁～₆脂肪族、SO₂R、-SOR、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

30

【0085】

特定の実施形態において、R⁶は、任意選択により置換されているC₁～₆脂肪族である。特定の実施形態において、R⁶は、任意選択により置換されているアリールである。特定の実施形態において、R⁶は、任意選択により置換されている3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている3～7員複素環である。特定の実施形態において、R⁶は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環である。

40

【0086】

特定の実施形態において、R⁶はC₁～₆脂肪族である。特定の実施形態において、R⁶は、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0087】

特定の実施形態において、R⁶は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニ

50

ル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル; 1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ピペラジニル、ペリリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり; これらの各々は任意選択により置換されている。

10

20

30

40

50

【0088】

特定の実施形態において、 R^6 は水素である。

【0089】

特定の実施形態において、 R^6 は、 SO_2R または $-SOR$ である。

【0090】

特定の実施形態において、 R^6 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族または $-SO_2R$ である。

【0091】

特定の実施形態において、 R^6 は、メチル、エチル、*t*-ブチル、または

【化12】



である。

【0092】

特定の実施形態において、 n は0である。特定の実施形態において、 n は1である。特定の実施形態において、 n は2である。

【0093】

特定の実施形態において、 p は0である。特定の実施形態において、 p は1である。

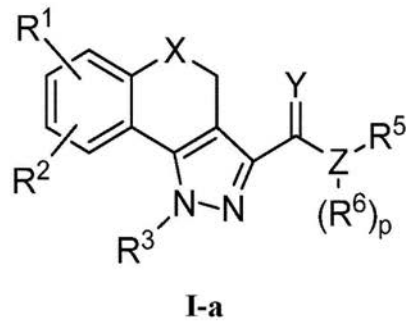
【0094】

特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 、 n および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである。

【0095】

特定の実施形態において、本発明は、式 I - a

【化 1 3】



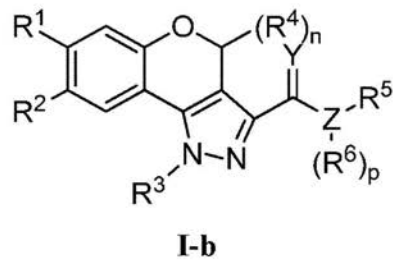
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0096】

特定の実施形態において、本発明は、式 I - b

【化 1 4】



20

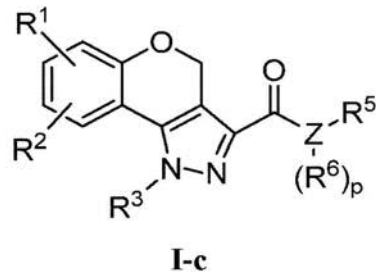
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y 、 Z 、 n および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

30

【0097】

特定の実施形態において、式 I - c :

【化 1 5】



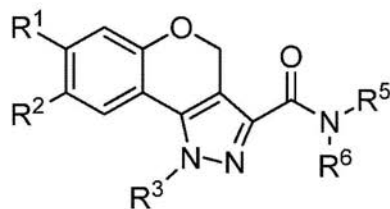
40

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 Z および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)のものまたはその薬学的に許容可能な塩である。

【0098】

特定の実施形態において、本発明は、式 I - d :

【化 16】



I-d

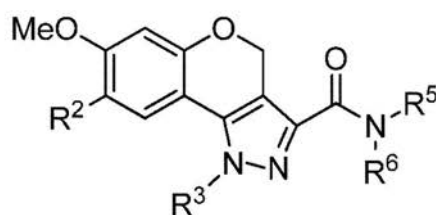
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

【0099】

他の実施形態において、本発明は、式 I - e :

【化 17】



I-e

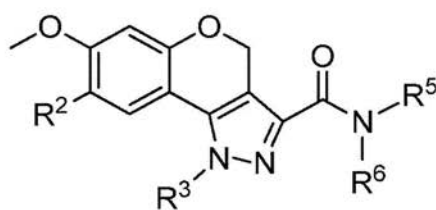
20

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0100】

他の実施形態において、本発明は、式 I - f :

【化 18】



I-f

30

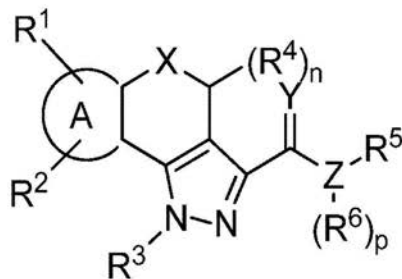
(式中、 R^2 は、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており； R^3 は、任意選択により置換されているフェニルであり； R^5 は、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族であり； R^6 は、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族であり；または R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 8 員複素環を形成している)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

40

【0101】

第 2 の態様において、本発明は、式 I I

【化 19】



II

10

(式中、

Xは、O、S、SO、SO₂またはNRであり；

Yは、O、SまたはNRであり；

Zは、O、S、SO、SO₂またはNであり；ここで、ZがO、S、SOまたはSO₂である場合、pは0であり；

各Rは、独立して、水素、C₁～₆脂肪族、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または

20

同一の原子上の2個のR基は、これらが結合している原子と一緒にあって、アリール環、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

環Aは、縮合アリール、縮合3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する縮合5～6員単環式ヘテロアリール環であり；

30

R¹は、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

R²は、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

R³は、任意選択により置換されている5～6員単環式ヘテロアリール環であり；

各R⁴は、独立して、-R、ハロゲン、-ハロアルキル、-OR、-SR、-CN、-NO₂、-SO₂R、-SOR、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂Rまたは-N(R)₂であり；

40

R⁵は、C₁～₆脂肪族、-SO₂R、-SOR、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；

R⁶は、水素、C₁～₆脂肪族、-SO₂R、-SOR、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており；または

50

R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されており；

n は 0、1 または 2 であり；および

p は 0 または 1 である）

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0102】

特定の実施形態において、 X は O である。特定の実施形態において、 X は S である。特定の実施形態において、 X は SO または SO_2 である。特定の実施形態において、 X は NR である。

10

【0103】

特定の実施形態において、 Y は O である。特定の実施形態において、 Y は S である。特定の実施形態において、 Y は NR である。

【0104】

特定の実施形態において、 Z は O である。特定の実施形態において、 Z は S である。特定の実施形態において、 Z は SO または SO_2 である。特定の実施形態において、 Z は N である。

【0105】

特定の実施形態において、環 A は縮合アリールである。特定の実施形態において、環 A は縮合 3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、環 A は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する縮合 3 ~ 7 員複素環である。特定の実施形態において、環 A は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する縮合 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。

20

【0106】

特定の実施形態において、環 A は、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、チアゾリル、チオフェニル、オキセタニルまたはアゼチジニルである。

30

【0107】

特定の実施形態において、環 A はフェニルである。

【0108】

特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ または $-SOR$ である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ または $-C(O)N(R)_2$ である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ または $-N(R)_2$ である。

40

【0109】

特定の実施形態において、 R^1 は $-OR$ であり、および R は水素である。

【0110】

特定の実施形態において、 R^1 は $-OR$ であり、および R は、 C_{1-6} 脂肪族、アリー

50

ル、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0111】

特定の実施形態において、 R^1 は-ORであり、およびRは C_{1-6} 脂肪族である。特定の実施形態において、Rは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。一定の実施形態において、Rはメチルである。

10

【0112】

特定の実施形態において、 R^1 は-ORであり、およびRは、アリアル、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環である。特定の実施形態において、Rは、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

20

30

40

【0113】

特定の実施形態において、 R^1 は-ORであり、および R^2 は、OR、 C_{1-6} 脂肪族、アリアル、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリアル環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

50

【 0 1 1 4 】

特定の実施形態において、 R^1 は - OR であり、および R^2 は、- OR、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、6 員アリール環、または 1 ~ 4 個の窒素原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態において、 R^2 は水素である。

【 0 1 1 6 】

特定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、ここで脂肪族基は $C_1 \sim 6$ アルキルである。特定の実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、プロピルまたは *i*-プロピルである。特定の実施形態において、 R^2 は *i*-プロピルである。特定の実施形態において、 R^2 は $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、ここで脂肪族基は $C_1 \sim 6$ アルケニルである。

10

【 0 1 1 7 】

特定の実施形態において、 R^2 は、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

20

【 0 1 1 8 】

特定の実施形態において、 R^2 は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3 . 3 . 0] ビシクロオクタニル、[4 . 3 . 0] ビシクロノナニル、[4 . 4 . 0] ビシクロデカニル、[2 . 2 . 2] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2 , 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル；1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ペラジニル、ペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル

30

40

50

ル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0119】

特定の実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO₂、- SO₂R、- SOR、- C(O)R、- CO₂R、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)₂、- NRSO₂Rまたは- N(R)₂である。

【0120】

特定の実施形態において、 R^2 は、F、Cl、Br、Iまたはハロアルキルである。

【0121】

特定の実施形態において、 R^2 は、- OR、- SR、- CN、- NO₂、- SO₂R、- SOR、- C(O)R、- CO₂R、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)₂、- NRSO₂Rまたは- N(R)₂である。特定の実施形態において、Rは、C₁ - 6 脂肪族、アリール、3 - 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1 - 4 個のヘテロ原子を有する3 - 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1 - 4 個のヘテロ原子を有する5 - 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。特定の実施形態において、Rは、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。他の実施形態において、Rは、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル；1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H - 1, 2, 5 - チアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

10

20

30

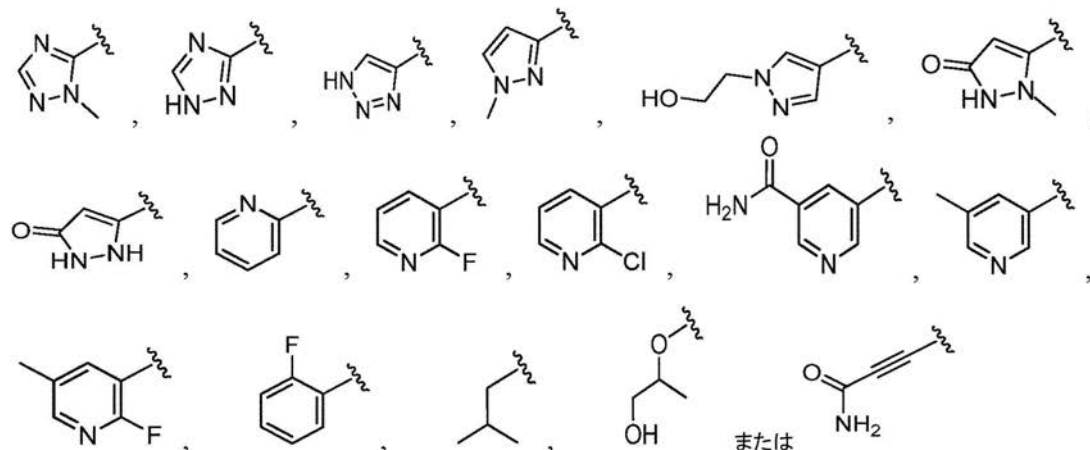
40

50

【 0 1 2 2 】

特定の実施形態において、 R^2 は

【化 2 0】



である。

【 0 1 2 3 】

特定の実施形態において、 R^3 は、チオフエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルである。

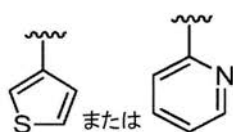
【 0 1 2 4 】

特定の実施形態において、 R^3 は、チオフェニルまたはピリジルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【 0 1 2 5 】

特定の実施形態において、 R^3 は

【化 2 1】



である。

【 0 1 2 6 】

特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して水素である。

【 0 1 2 7 】

特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【 0 1 2 8 】

特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族である。特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、任意選択により置換されているアリールである。特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、任意選択により置換されている 3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 7 員複素環である。特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4

個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0129】

特定の実施形態において、各 R^4 は、独立して、ハロゲン、- ハロアルキル、- OR、- SR、- CN、- NO₂、- SO₂R、- SOR、- C(O)R、- CO₂R、- C(O)N(R)₂、- NRC(O)R、- NRC(O)N(R)₂、- NRSO₂R または - N(R)₂ である。

【0130】

特定の実施形態において、 R^5 は、C₁ ~ 6 脂肪族、アリール、3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

10

【0131】

特定の実施形態において、 R^5 は、任意選択により置換されている C₁ ~ 6 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^5 は、任意選択により置換されているアリールである。特定の実施形態において、 R^5 は、任意選択により置換されている 3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、 R^5 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 7 員複素環である。特定の実施形態において、 R^5 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。

20

【0132】

特定の実施形態において、 R^5 は C₁ ~ 6 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、s - ブチル、t - ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0133】

特定の実施形態において、 R^5 は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3 . 3 . 0] ビシクロオクタニル、[4 . 3 . 0] ビシクロノナニル、[4 . 4 . 0] ビシクロデカニル、[2 . 2 . 2] ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2 , 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル；1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ピペラジニル、ペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H -

30

40

50

ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニルまたはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0134】

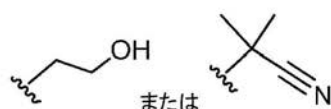
特定の実施形態において、 R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～8員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環を形成し；これらの各々は任意選択により置換されている。

10

【0135】

特定の実施形態において、 R^5 は、メチル、*t*-ブチル、

【化22】



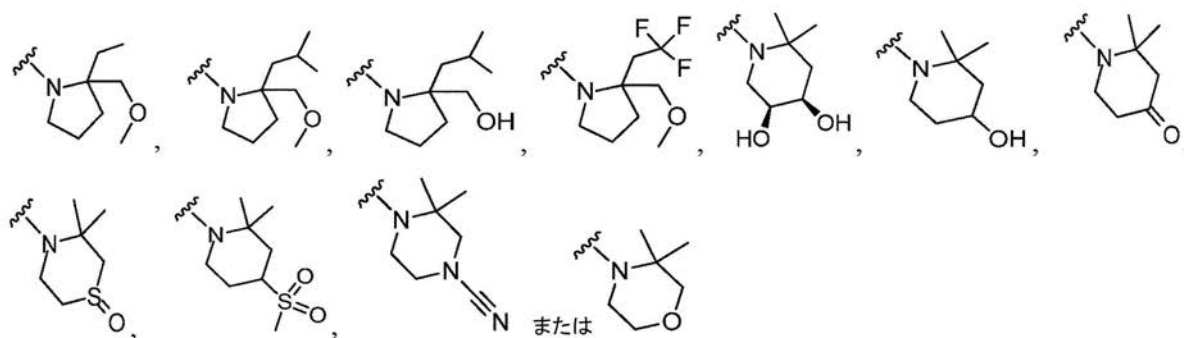
20

である。

【0136】

特定の実施形態において、ZはNである。特定の実施形態において、ZはNであり、かつ R^5 、 R^6 および Z は、各々が結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている3～8員複素環を形成する。特定の実施形態において、ZはNであり、かつZ、 R^5 および R^6 により形成されている環は

【化23】



30

である。

【0137】

特定の実施形態において、 R^6 は水素である。

40

【0138】

特定の実施形態において、 R^6 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、アリール、3～8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する3～7員複素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されている。

【0139】

特定の実施形態において、 R^6 は、任意選択により置換されている $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^6 は、任意選択により置換されているアリールである。

50

特定の実施形態において、 R^6 は、任意選択により置換されている 3 ~ 8 員飽和もしくは部分不飽和炭素環である。特定の実施形態において、 R^6 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 3 ~ 7 員複素環である。特定の実施形態において、 R^6 は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環である。

【0140】

特定の実施形態において、 R^6 は C_{1-6} 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^6 は、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、直鎖もしくは分岐ペンチル、または直鎖もしくは分岐ヘキシルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

10

【0141】

特定の実施形態において、 R^6 は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタニル、[4.3.0]ビシクロノナニル、[4.4.0]ビシクロデカニル、[2.2.2]ビシクロオクタニル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロナフチル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソインドリニル、イソインドレニル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル；1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタルアジニル、ピペラジニル、ペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピラダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、またはキサンテニルであり；これらの各々は任意選択により置換されている。

20

30

40

【0142】

特定の実施形態において、 R^6 は水素である。

【0143】

特定の実施形態において、 R^6 は、メチルまたは *t*-ブチルである。

【0144】

特定の実施形態において、*n* は 0 である。特定の実施形態において、*n* は 1 である。特定の実施形態において、*n* は 2 である。

【0145】

50

特定の実施形態において、 p は 0 である。特定の実施形態において、 p は 1 である。

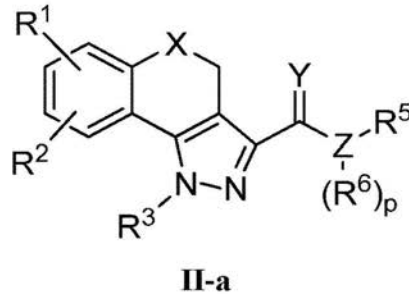
【0146】

特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z 、 n および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである。

【0147】

特定の実施形態において、本発明は、式 II - a

【化24】



10

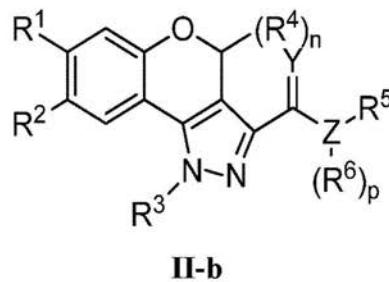
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

20

【0148】

特定の実施形態において、本発明は、式 II - b

【化25】



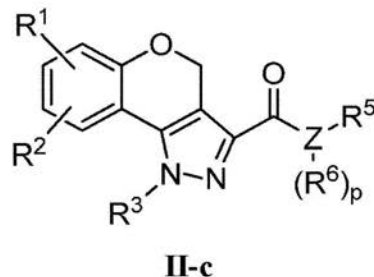
30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y 、 Z 、 n および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0149】

特定の実施形態において、化合物は、式 II - c :

【化26】



40

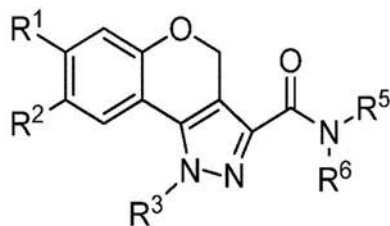
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 Z および p の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである) のものまたはその薬学的に許容可能な塩である。

50

【 0 1 5 0 】

特定の実施形態において、本発明は、式 II - d :

【 化 2 7 】



II-d

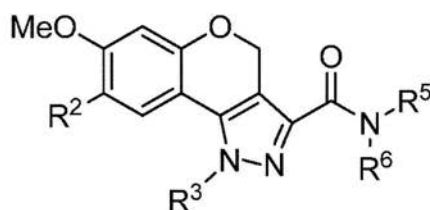
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 1 5 1 】

他の実施形態において、本発明は、式 II - e :

【 化 2 8 】



II-e

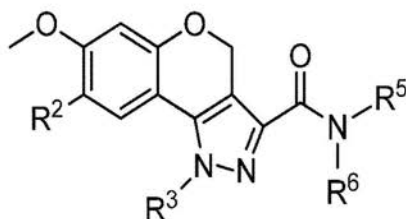
20

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、および R^6 の各々は、上記の実施形態、クラスおよびサブクラスならびに本明細書において、単独でまたは組み合わせで、上記に定義および記載されているとおりである)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 1 5 2 】

他の実施形態において、本発明は、式 II - f :

【 化 2 9 】



II-f

40

(式中、 R^2 は、 C_{1-6} 脂肪族、 $-OR$ 、アリール、3~8員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール環であり；これらの各々は任意選択により置換されており； R^3 は、任意選択により置換されているチオフェニルまたはピリジルであり； R^5 は、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族であり； R^6 は、任意選択により置換されている C_{1-6} 脂肪族または $-SO_2R$ であり；または
 R^5 および R^6 は、各々が結合している原子と一緒に、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1~4個のヘテロ原子を有する任意選択により置換されている3~8員複素環を形成している)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

50

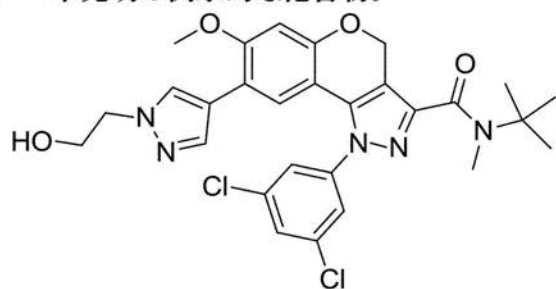
【 0 1 5 3 】

特定の実施形態において、本発明は、表 1 から選択される化合物を提供する。

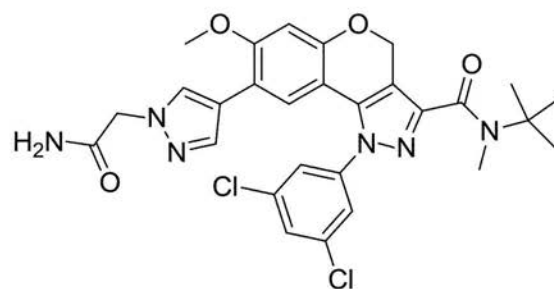
【 0 1 5 4 】

【 表 1 】

表 1. 本発明の例示的な化合物。

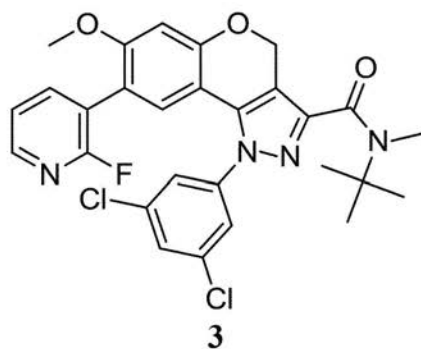


1

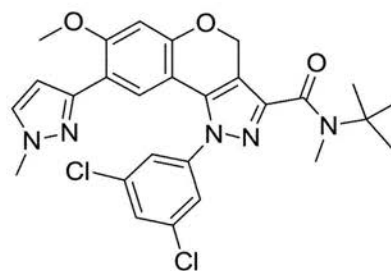


2

10

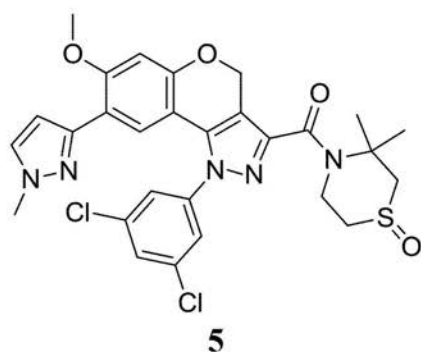


3

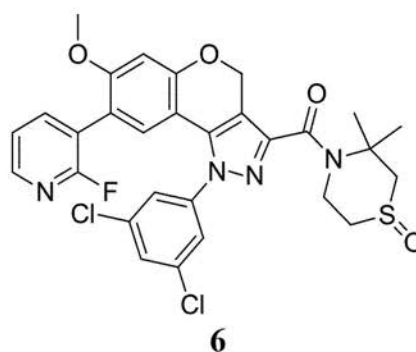


4

20



5

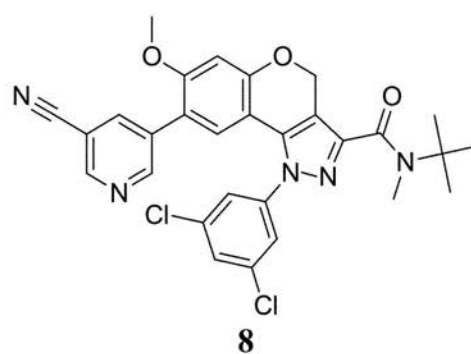
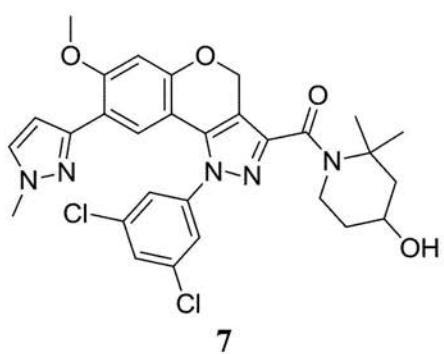


6

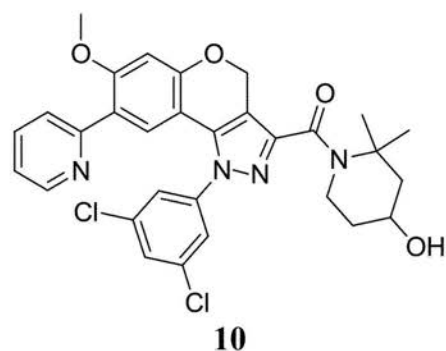
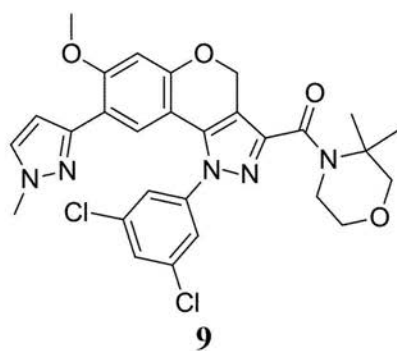
30

【 0 1 5 5 】

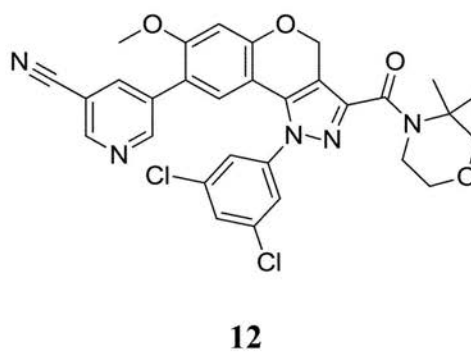
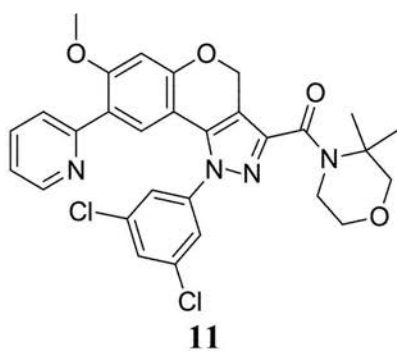
【表 2】



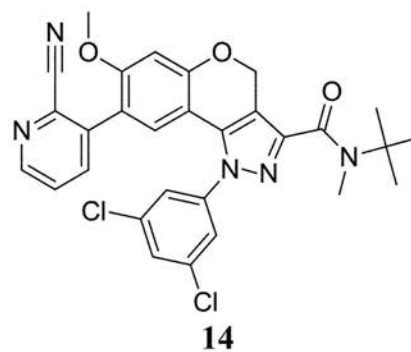
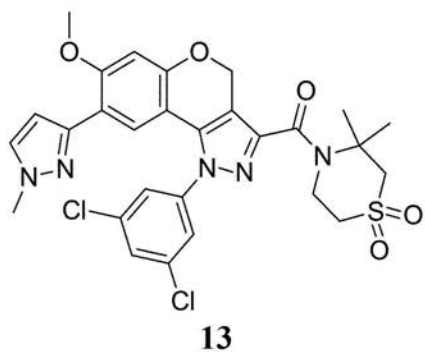
10



20

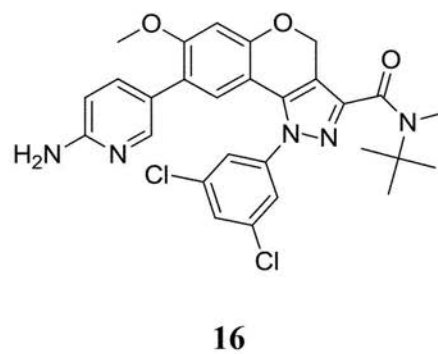
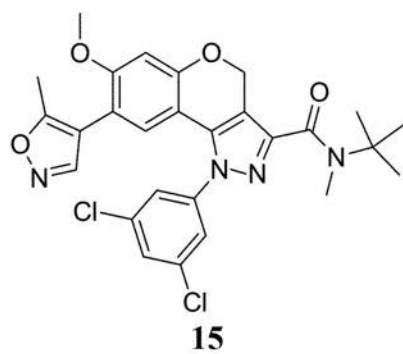


30

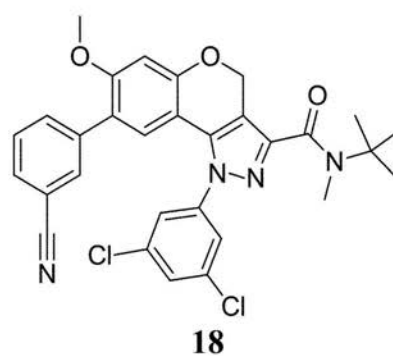
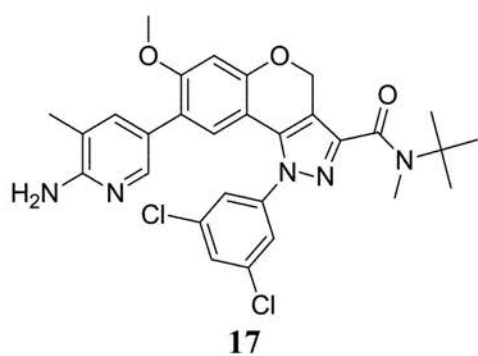


40

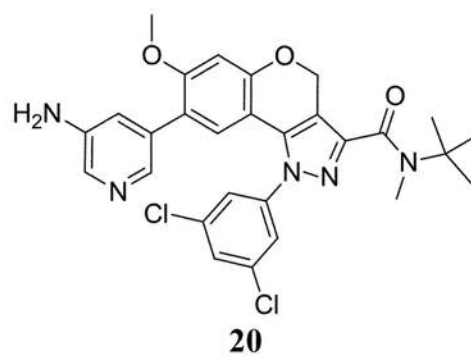
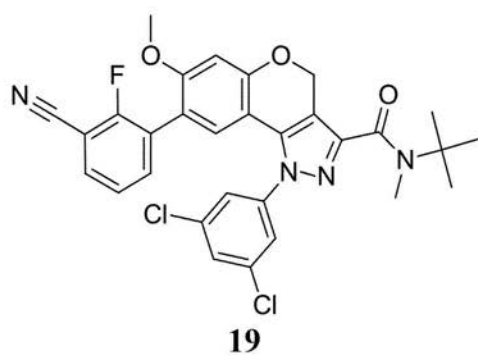
【表 3】



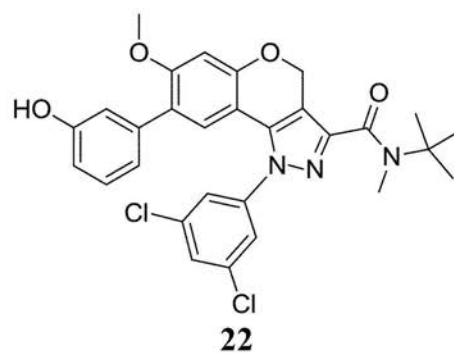
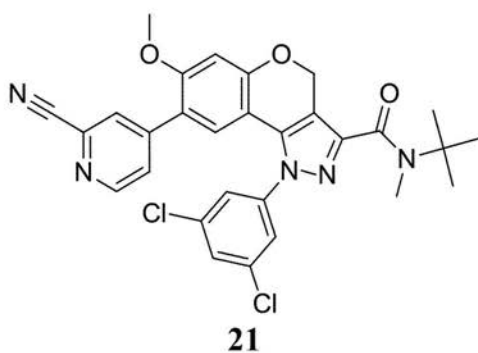
10



20

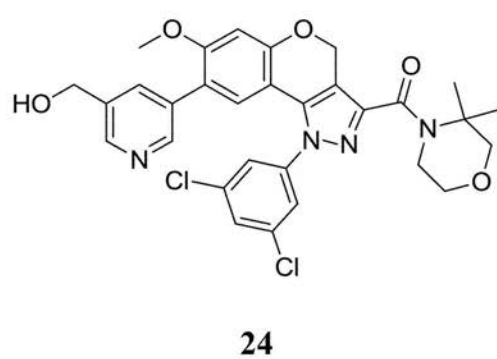
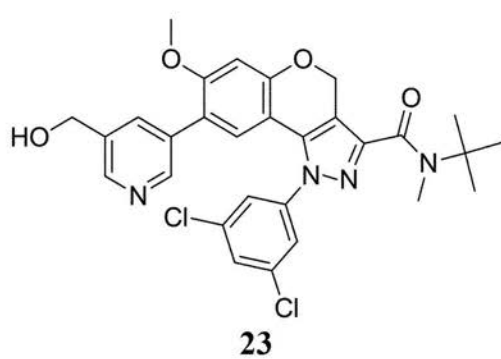


30

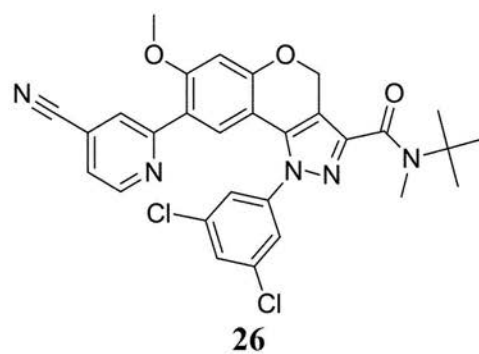
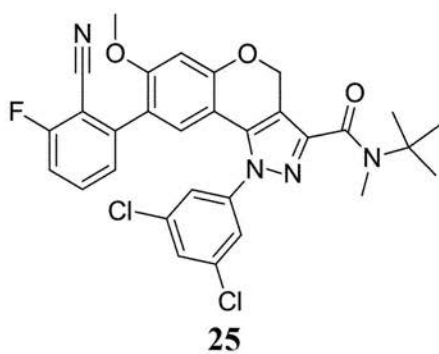


40

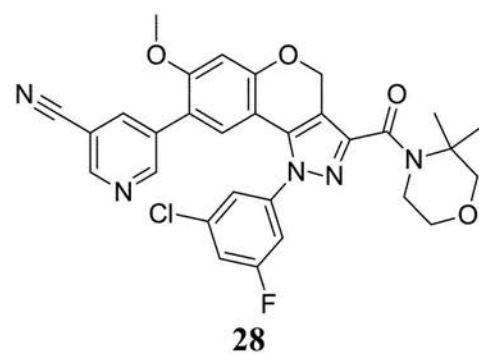
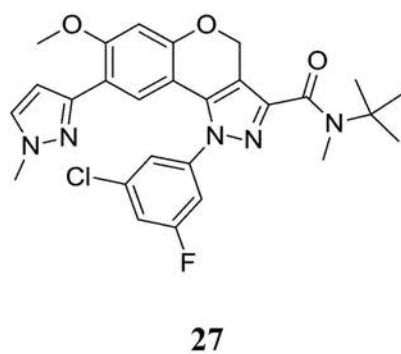
【表 4】



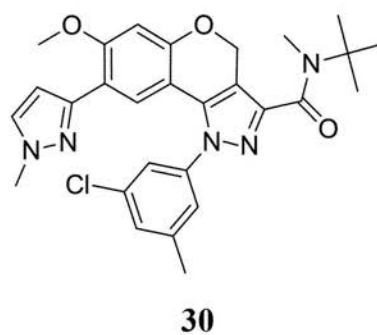
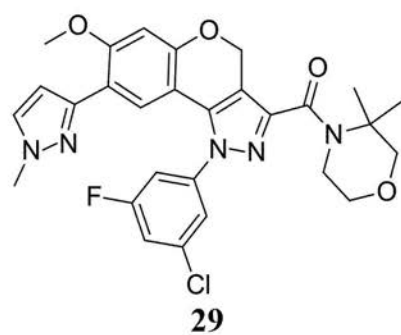
10



20

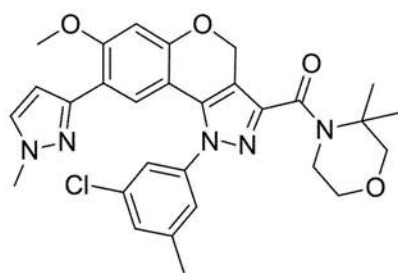


30

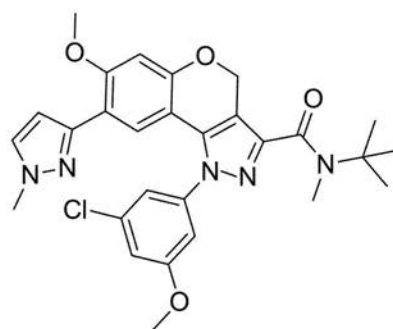


40

【表 5】

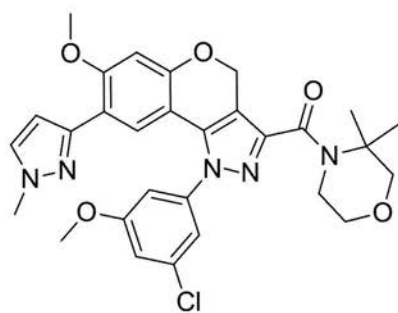


31

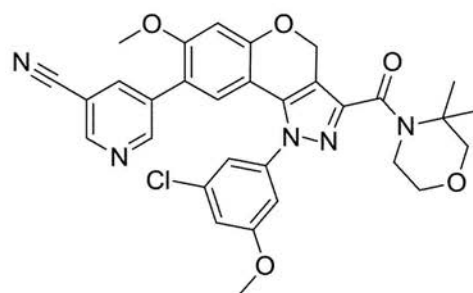


32

10

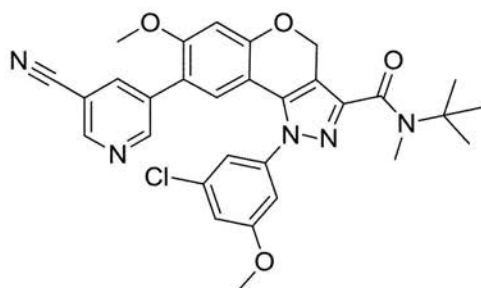


33

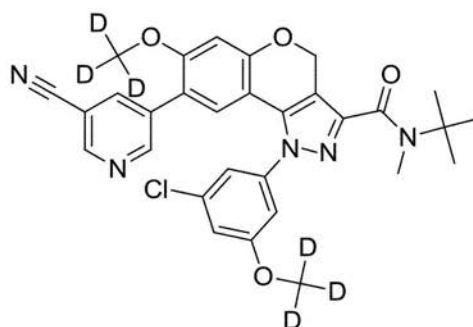


34

20

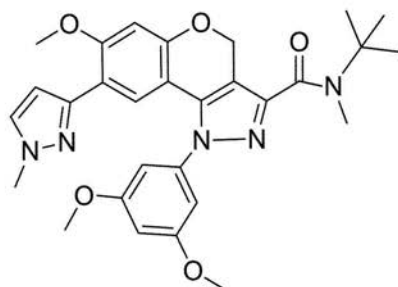


35

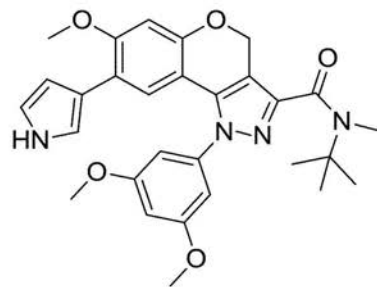


36

30



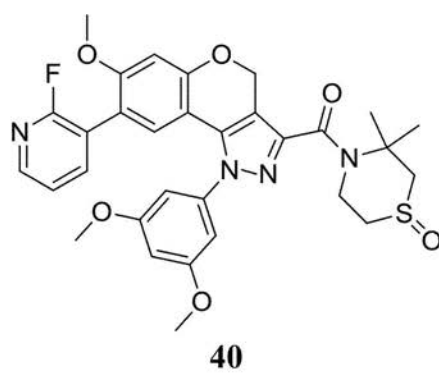
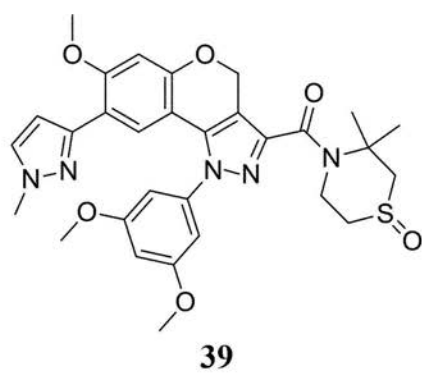
37



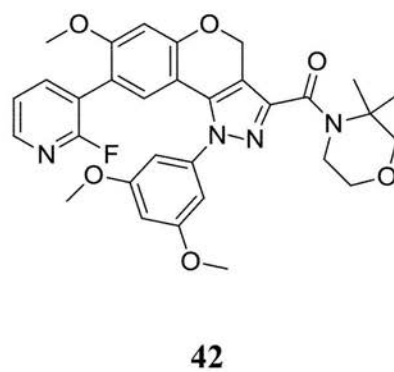
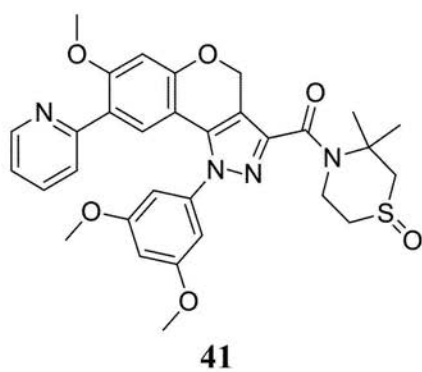
38

40

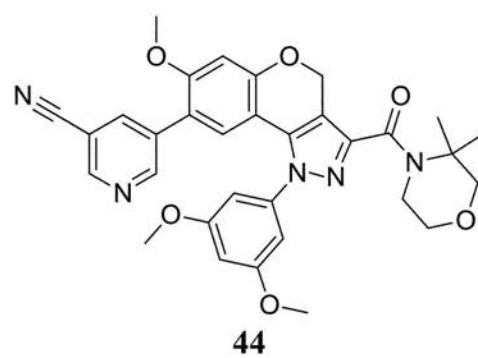
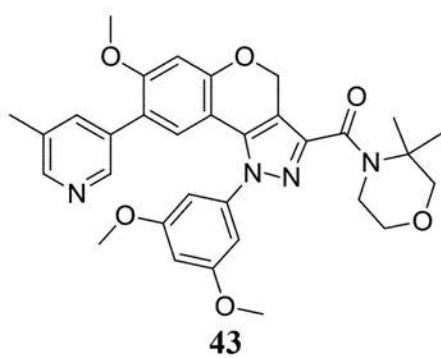
【表 6】



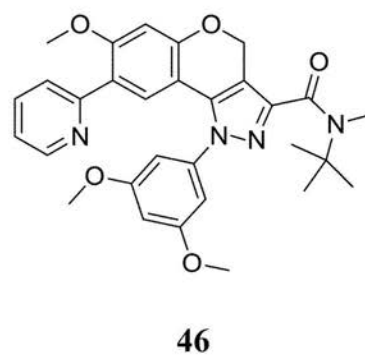
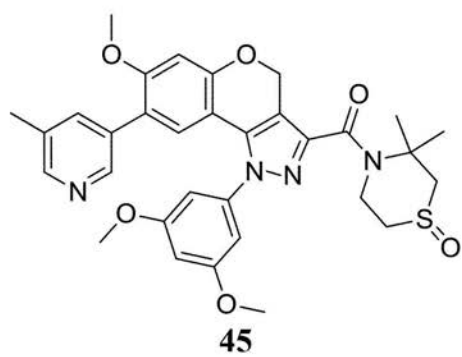
10



20

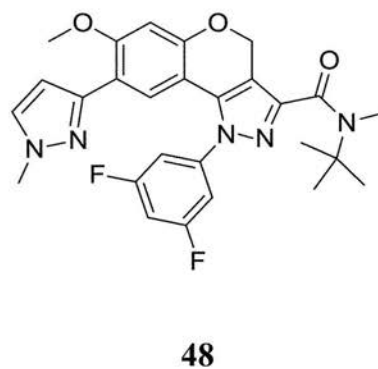
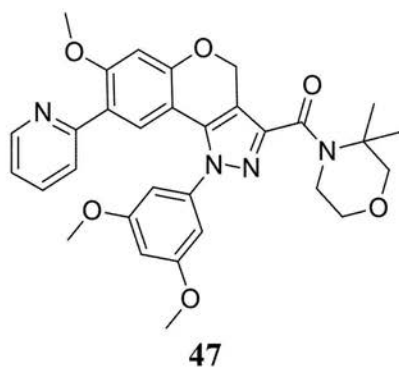


30

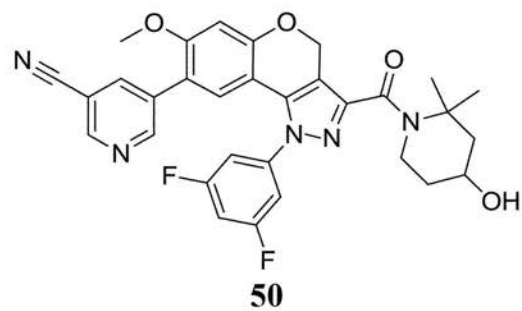
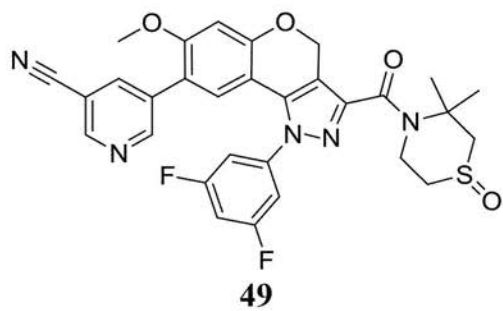


40

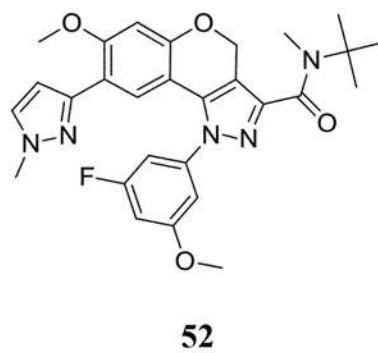
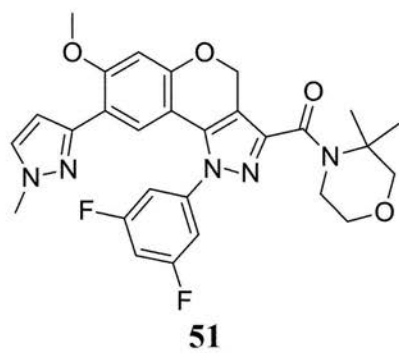
【表 7】



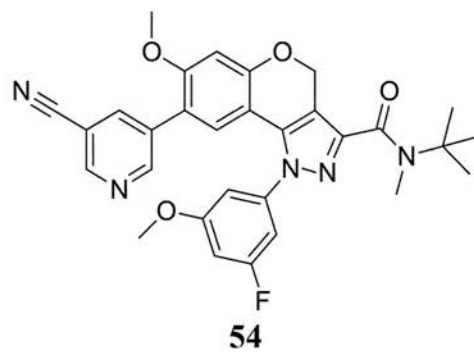
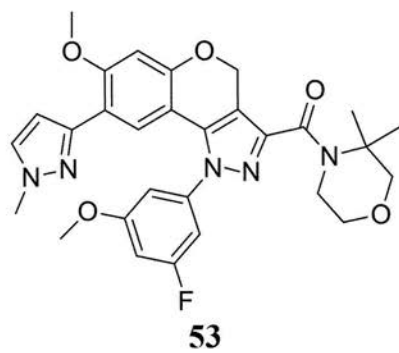
10



20



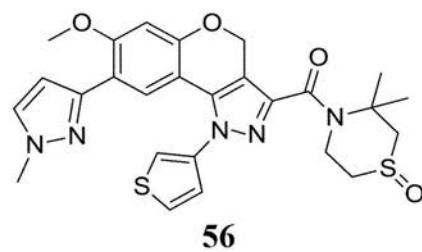
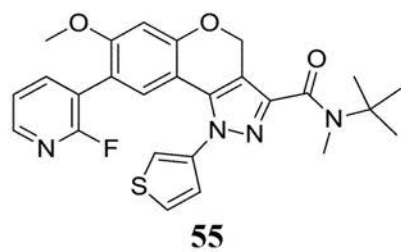
30



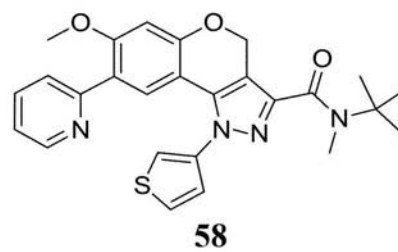
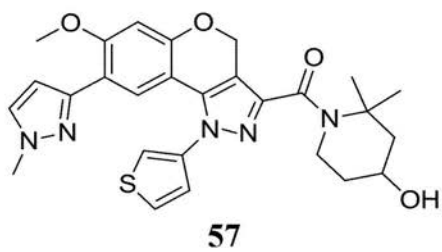
40

【 0 1 6 1 】

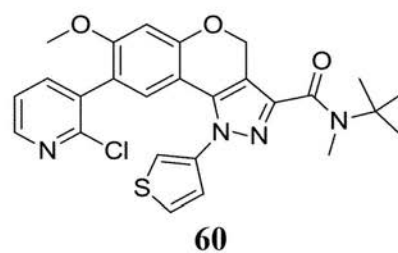
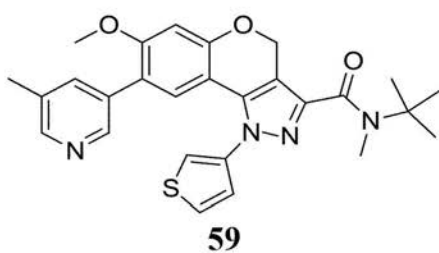
【表 8】



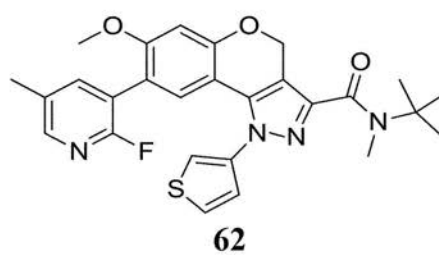
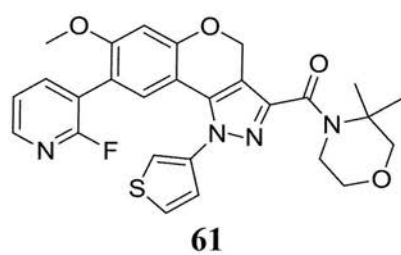
10



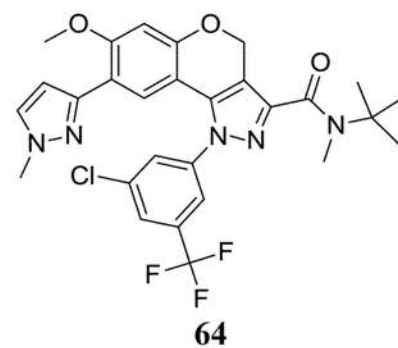
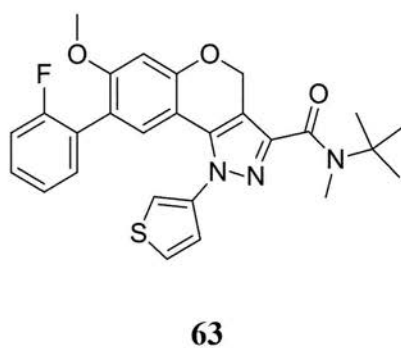
20



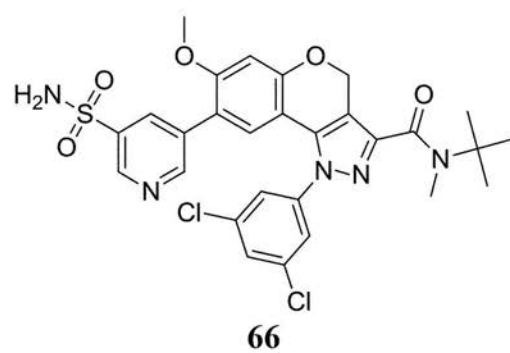
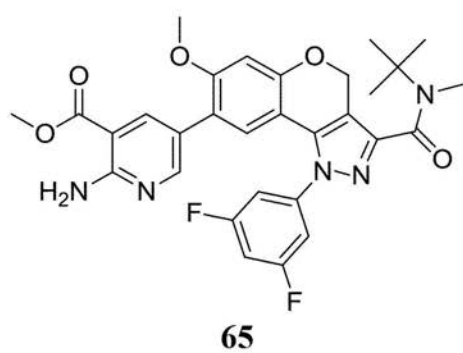
30



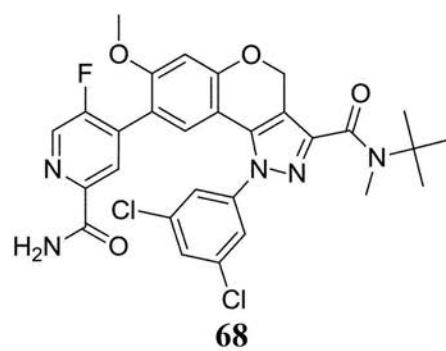
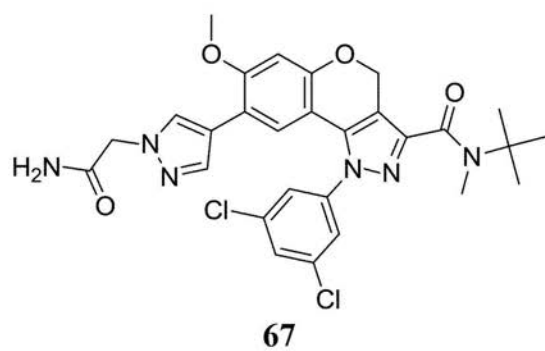
40



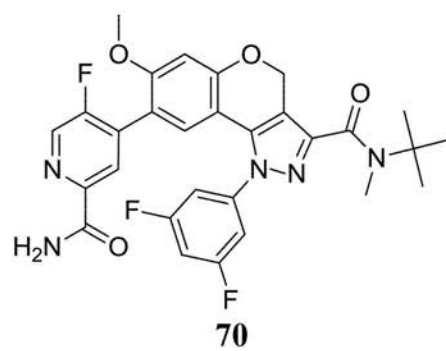
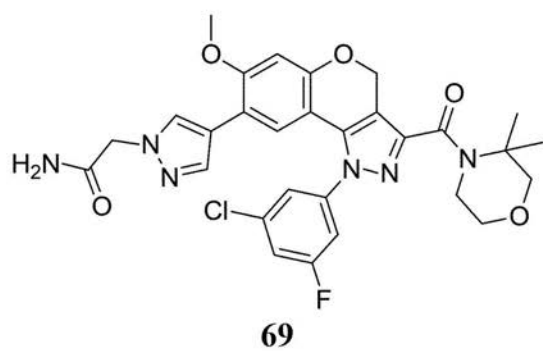
【表 9】



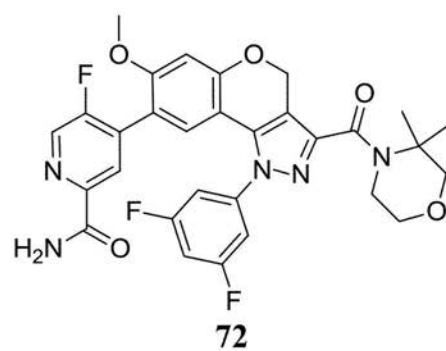
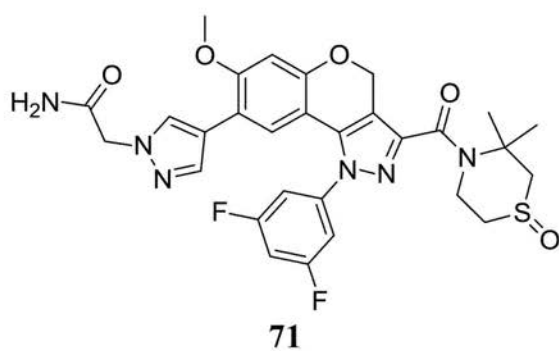
10



20

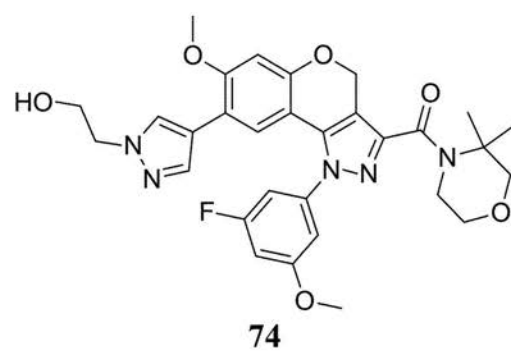
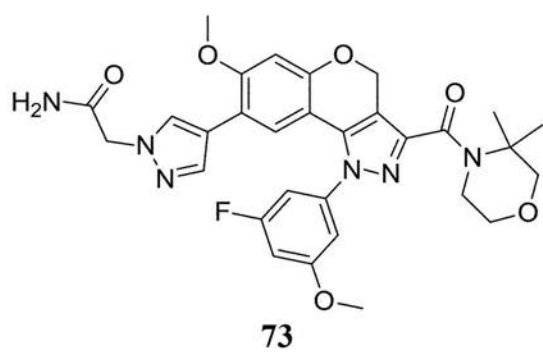


30

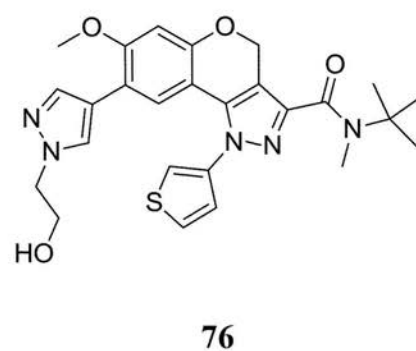
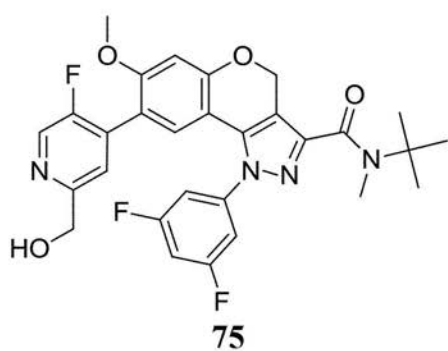


40

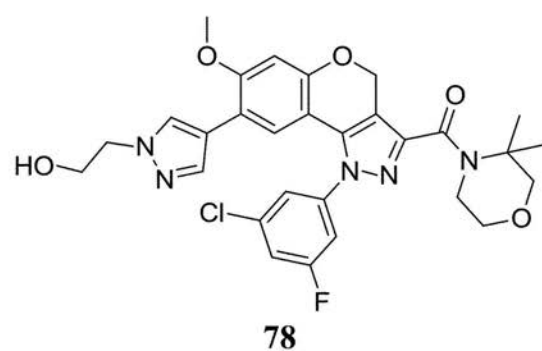
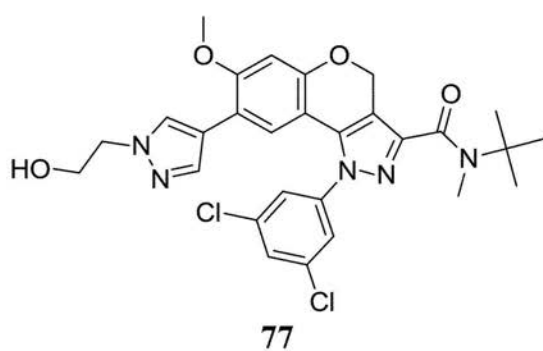
【表 10】



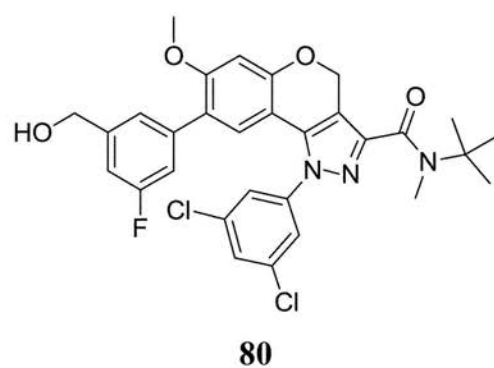
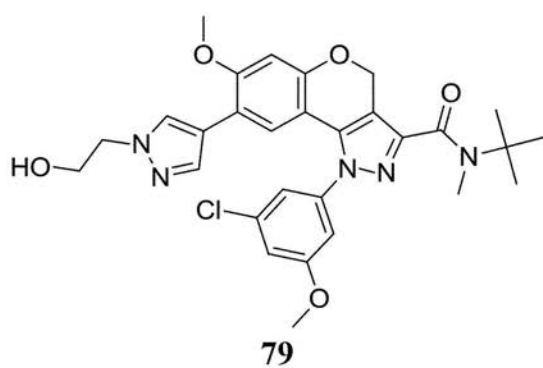
10



20

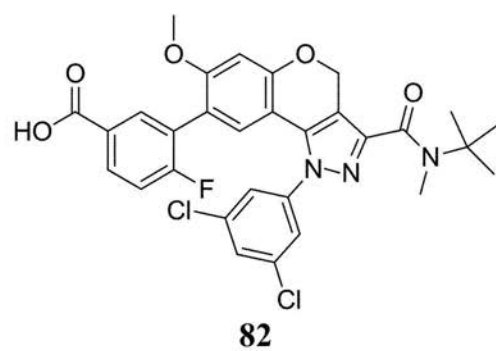
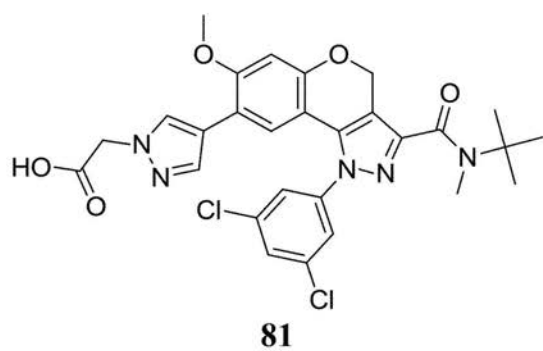


30

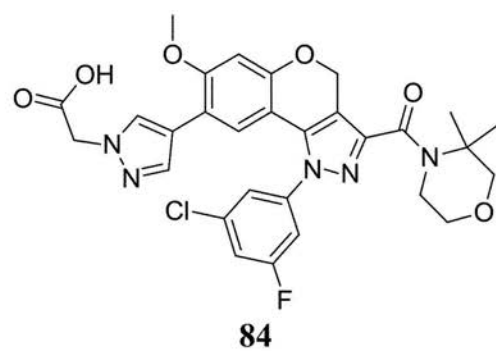
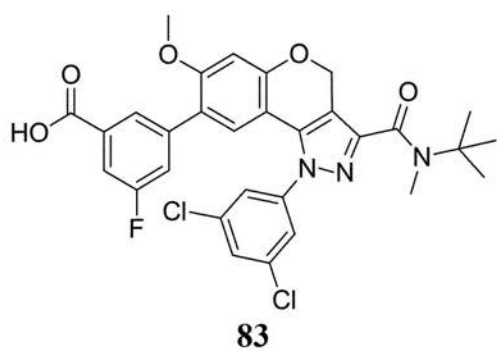


40

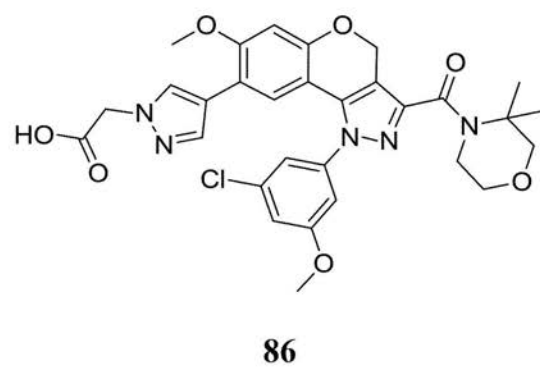
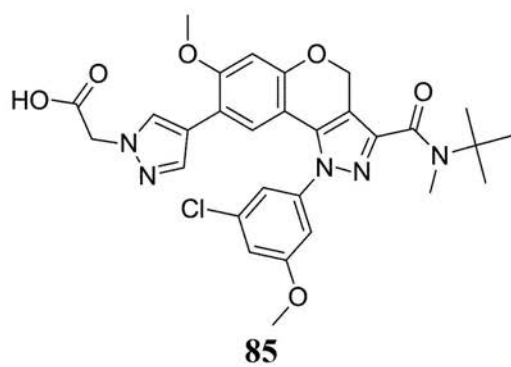
【表 1 1】



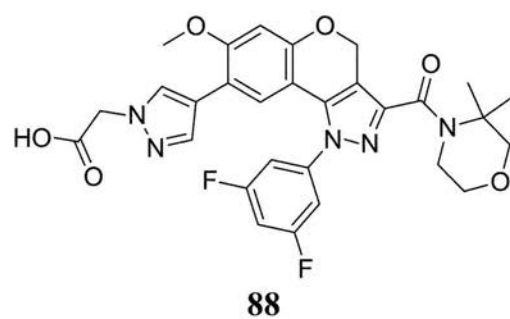
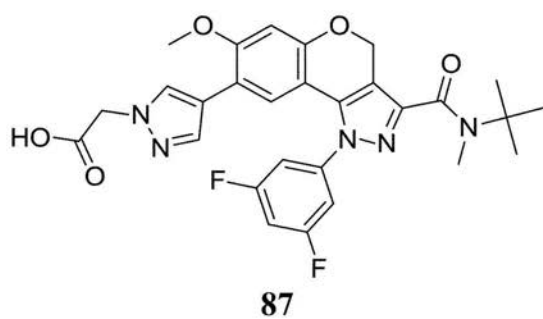
10



20



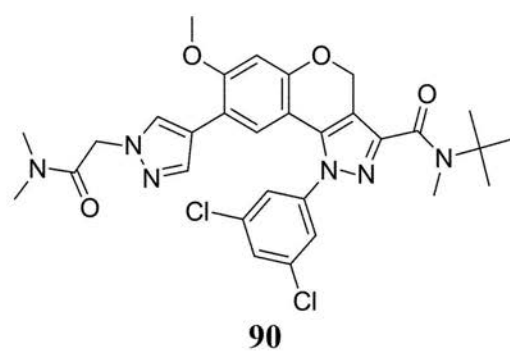
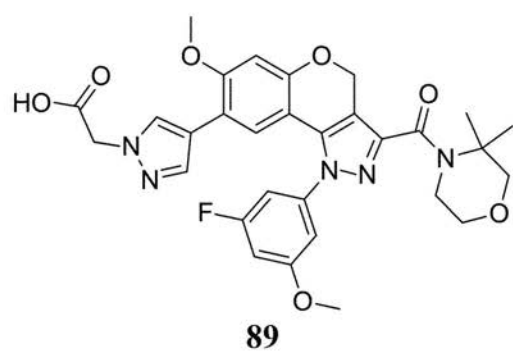
30



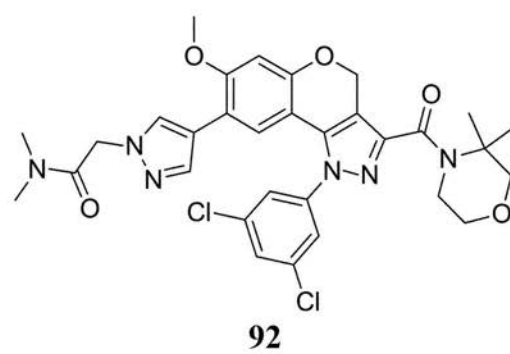
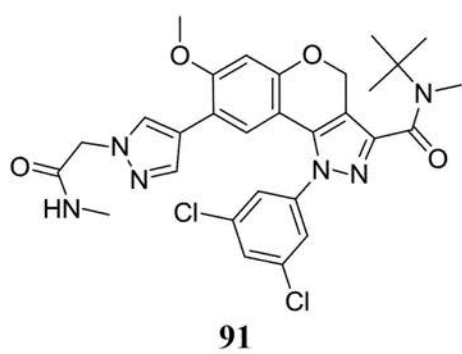
40

【 0 1 6 5 】

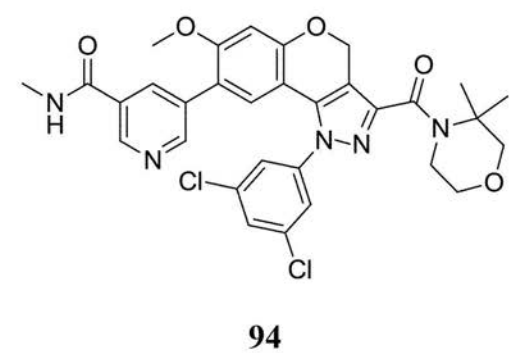
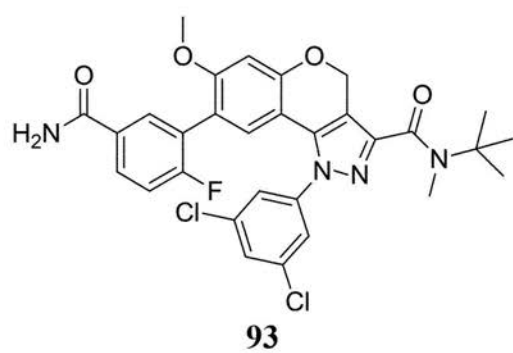
【表 1 2】



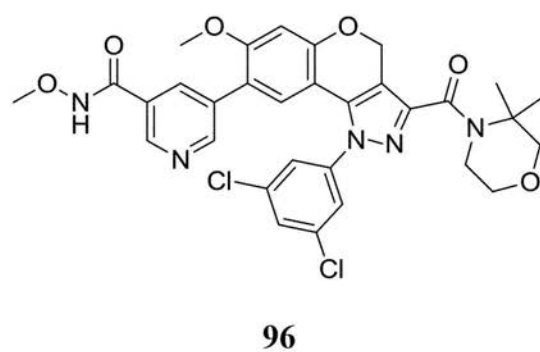
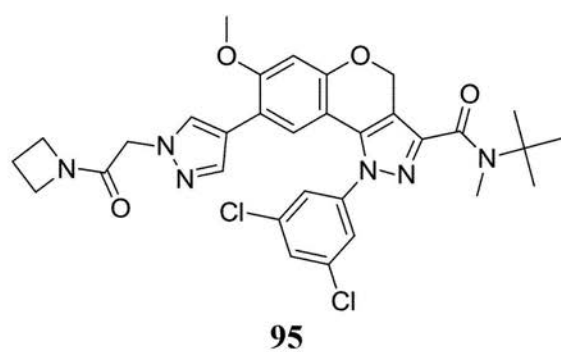
10



20

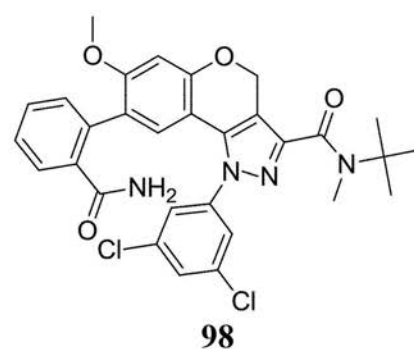
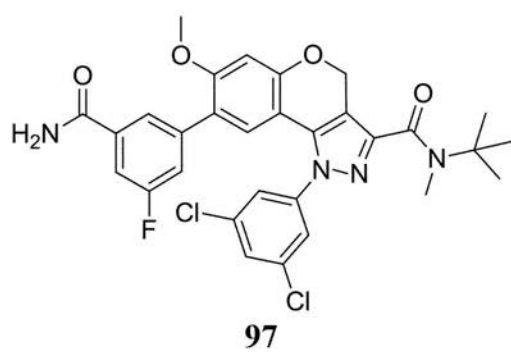


30

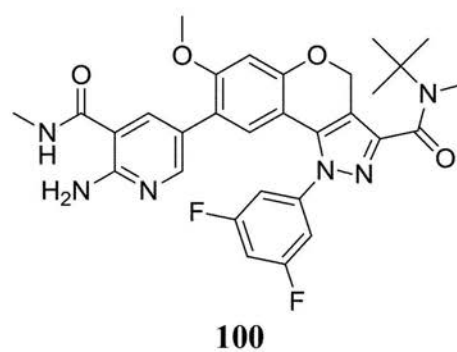
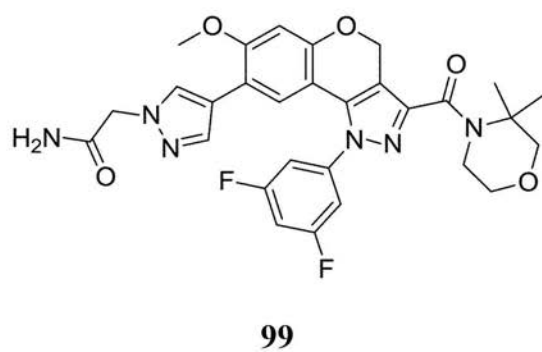


40

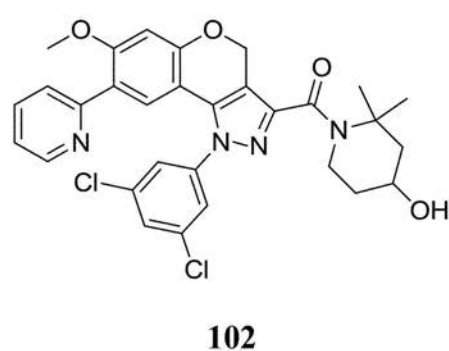
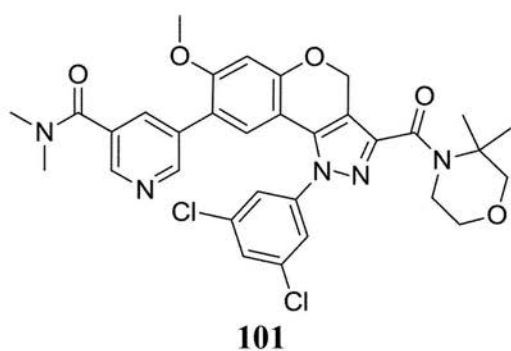
【表 1 3】



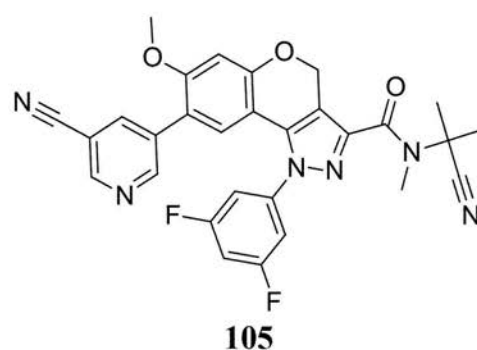
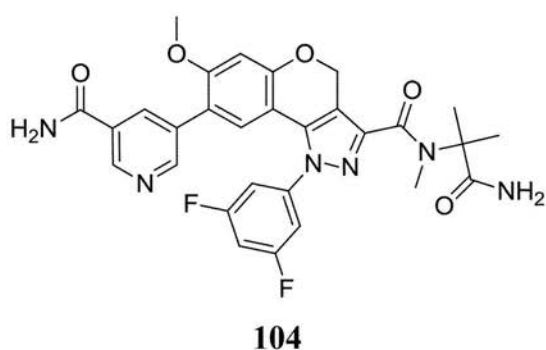
10



20

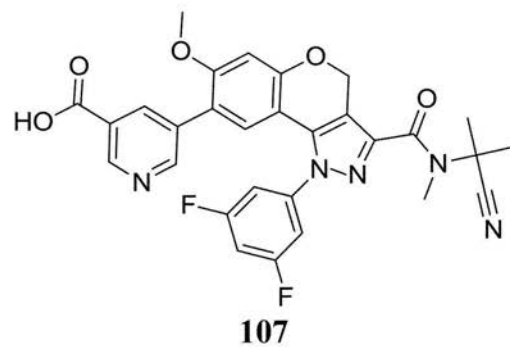
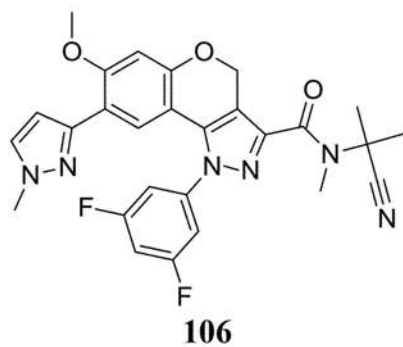


30

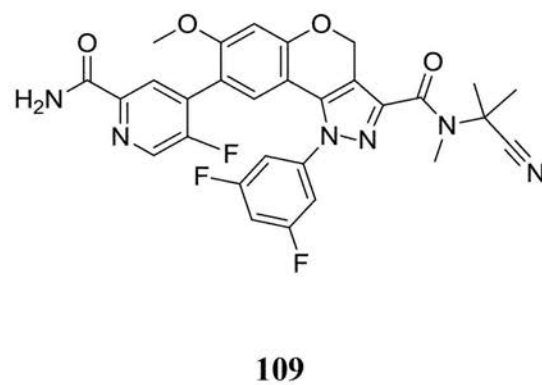
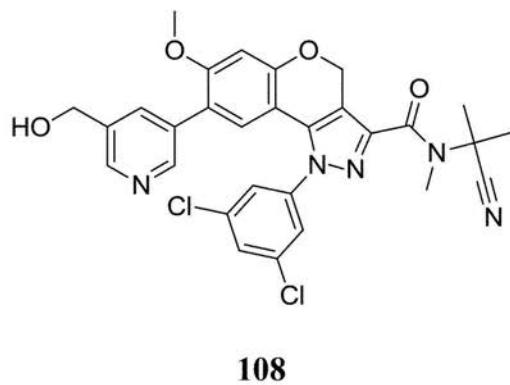


40

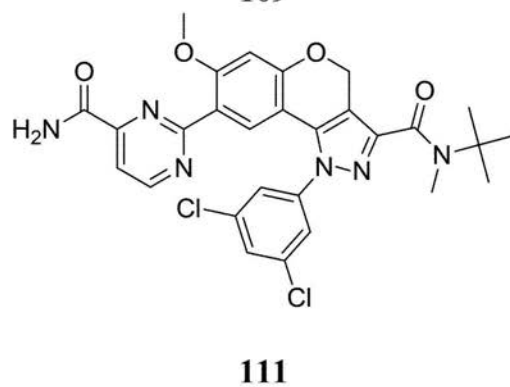
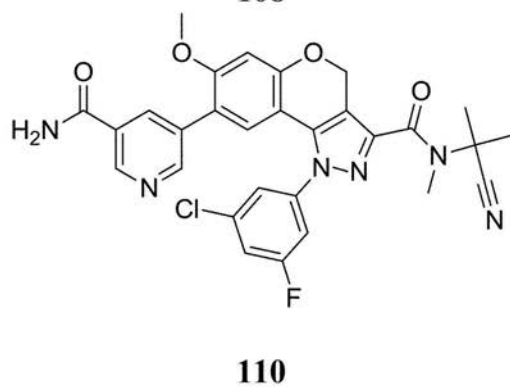
【表 1 4】



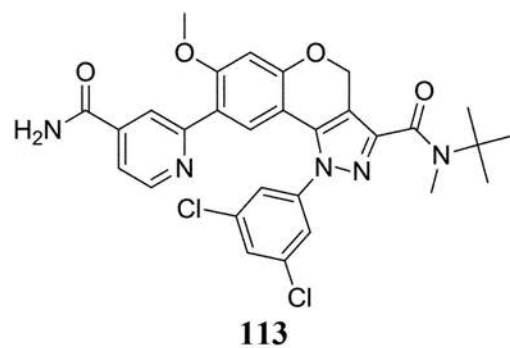
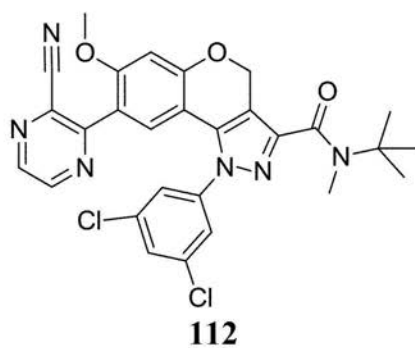
10



20

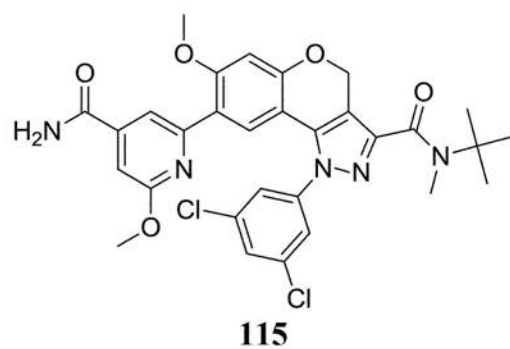
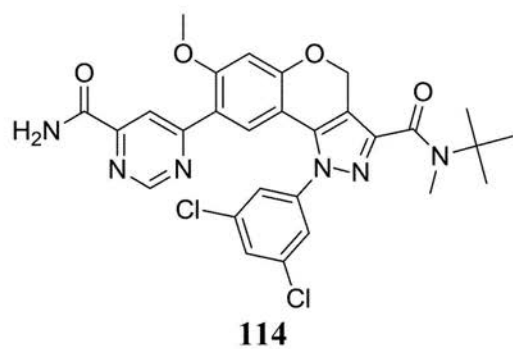


30

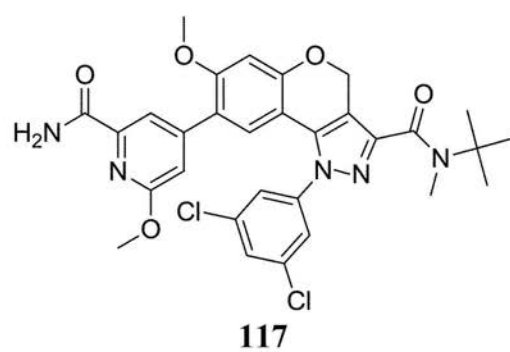
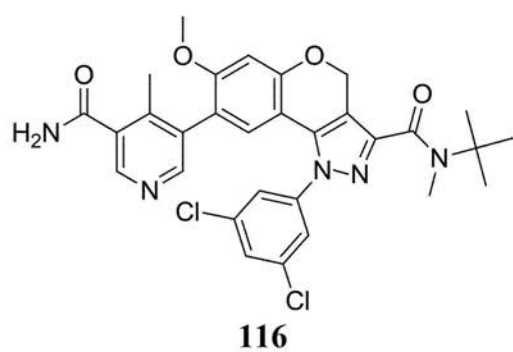


40

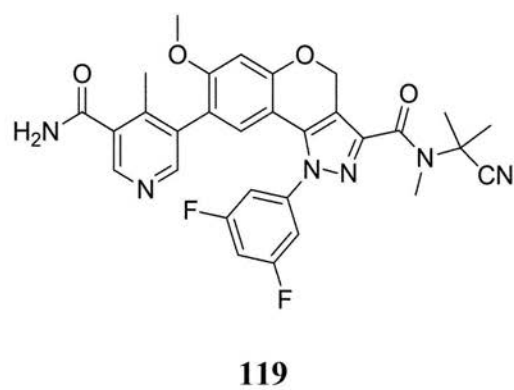
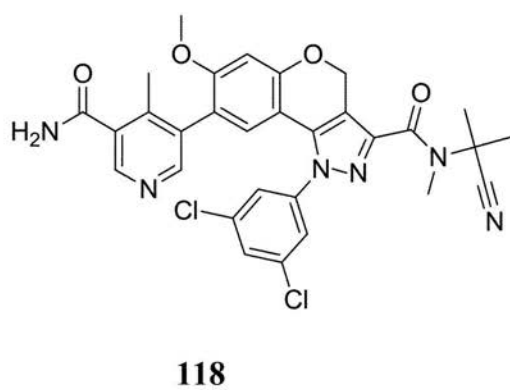
【表 15】



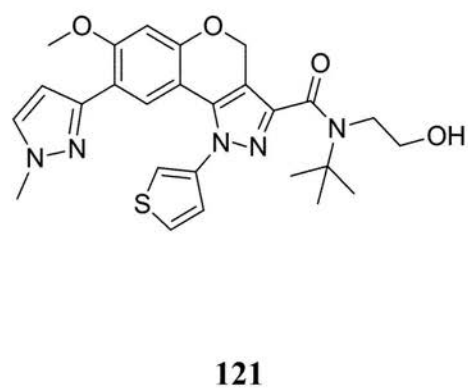
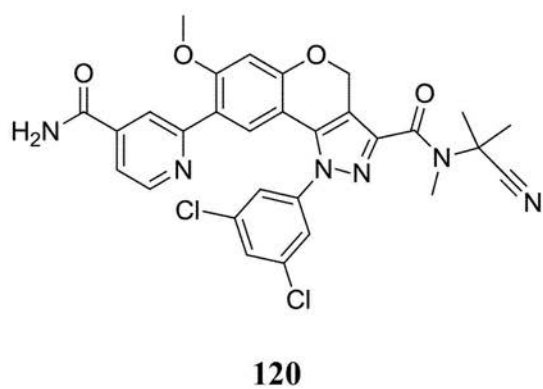
10



20

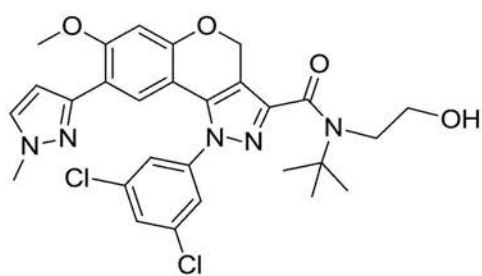


30

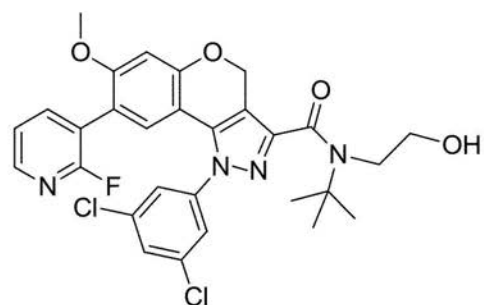


40

【表 16】

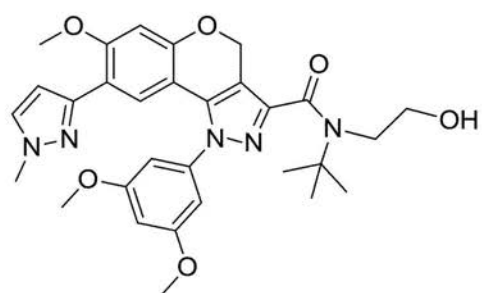


122

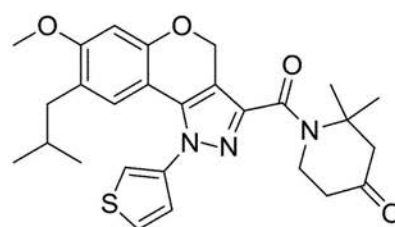


123

10

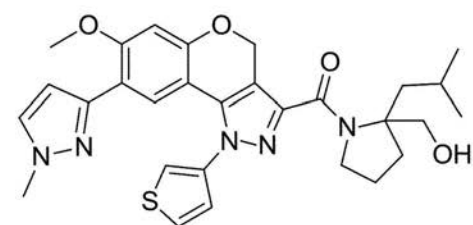


124

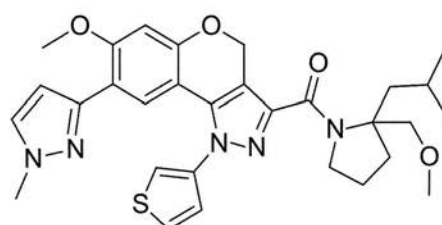


125

20

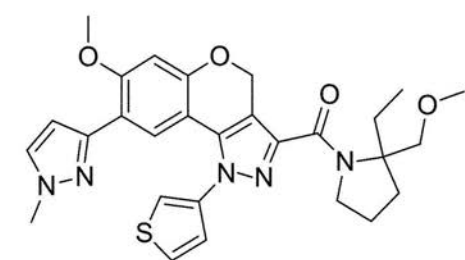


126

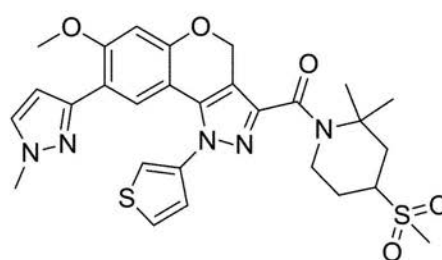


127

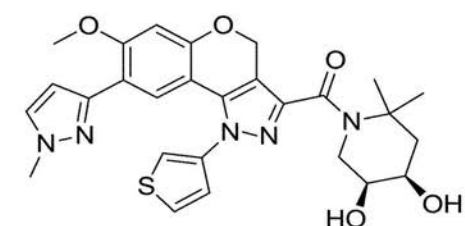
30



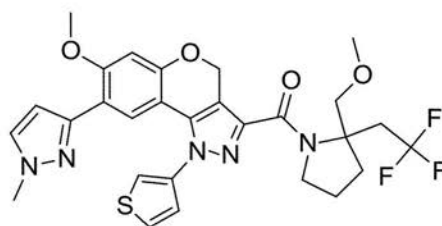
128



129



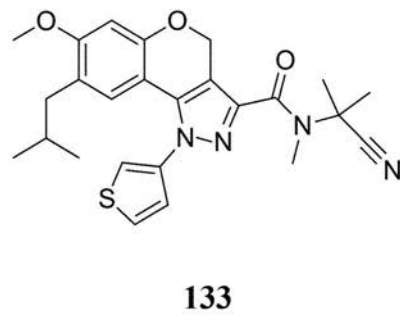
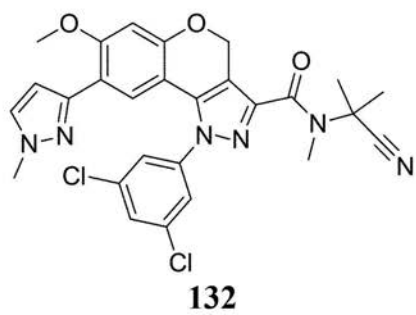
130



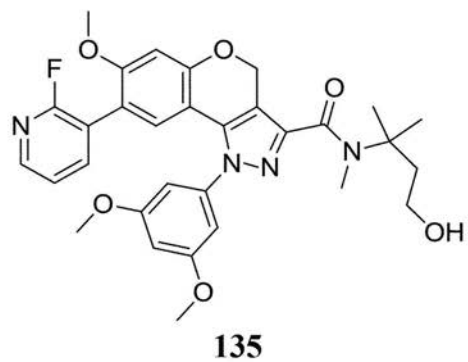
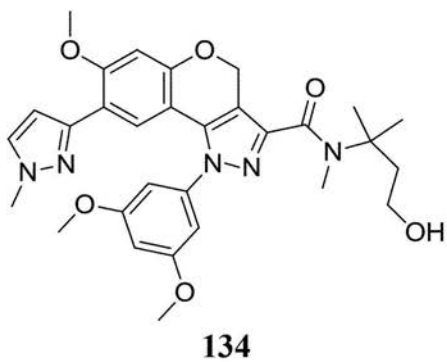
131

40

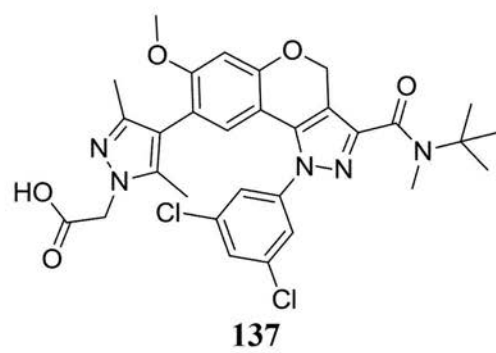
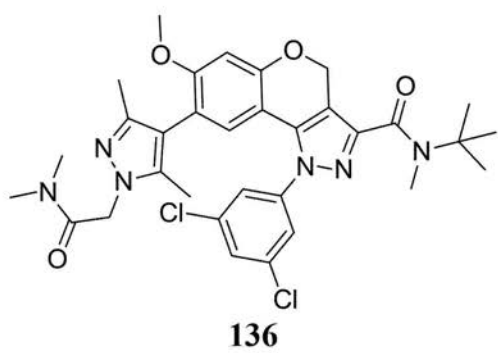
【表 17】



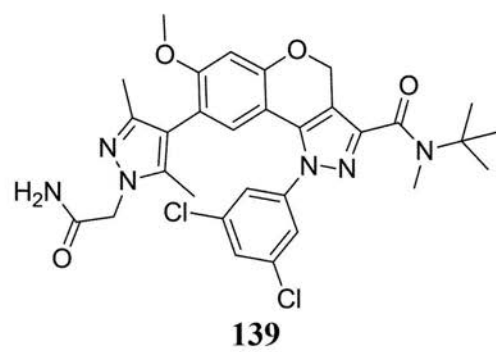
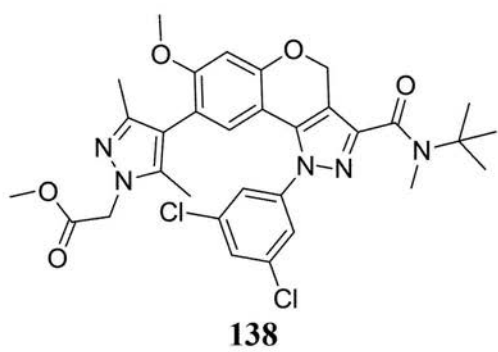
10



20



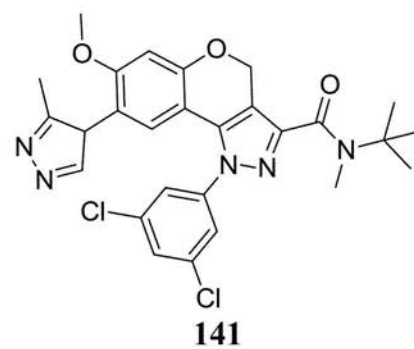
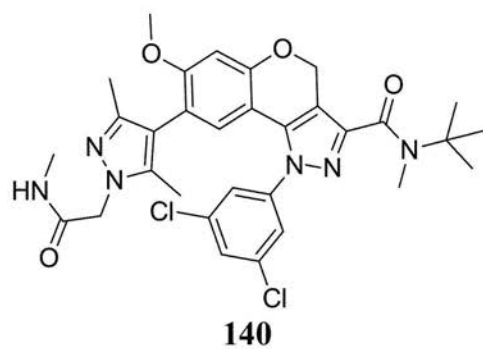
30



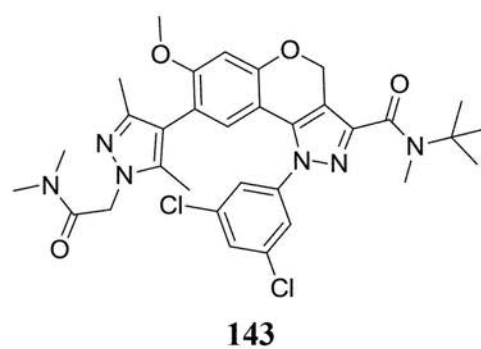
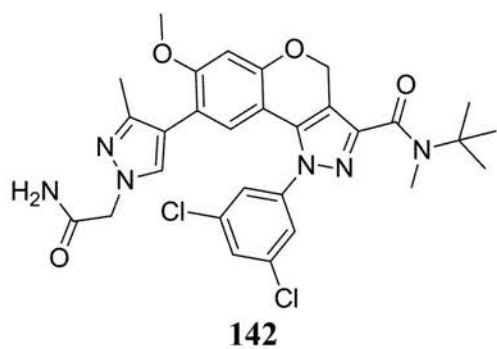
40

【 0 1 7 1 】

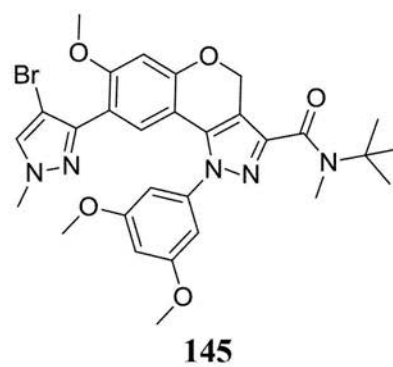
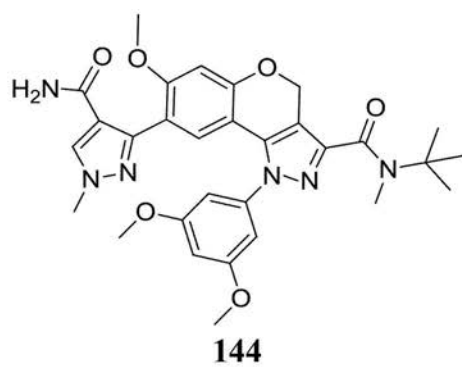
【表 18】



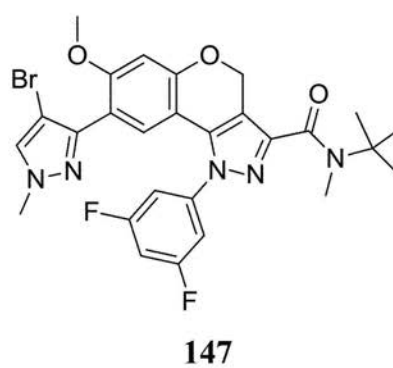
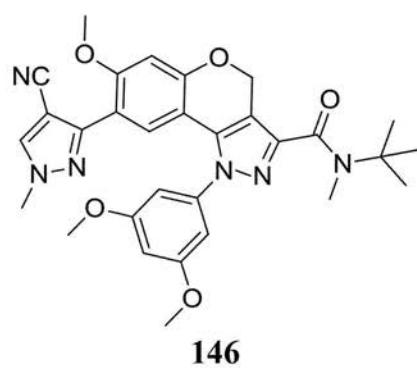
10



20

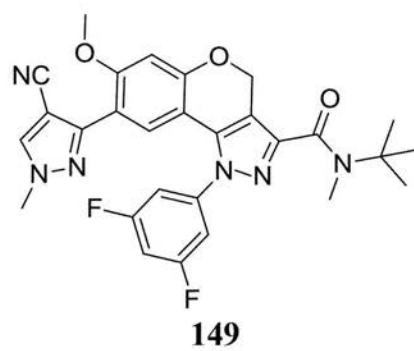
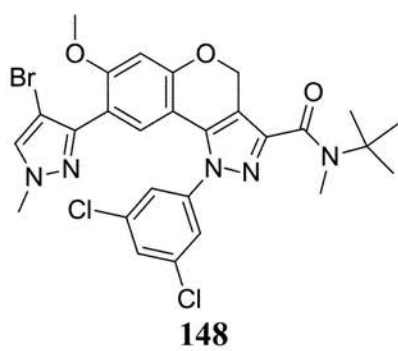


30

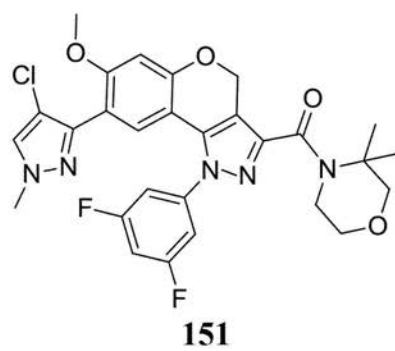
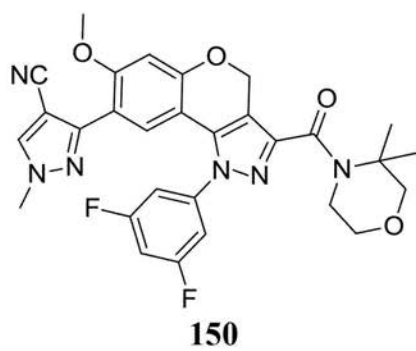


40

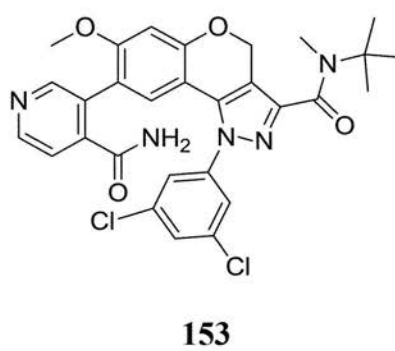
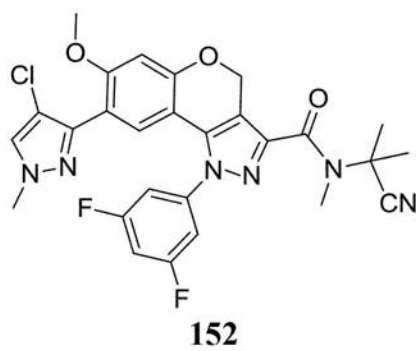
【表 19】



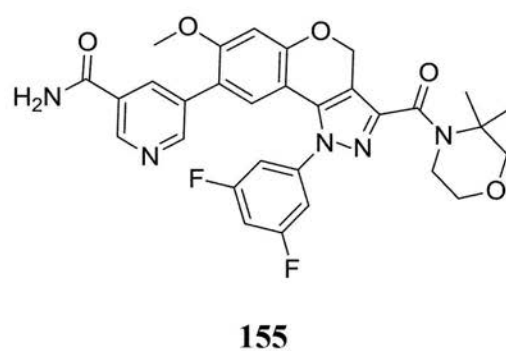
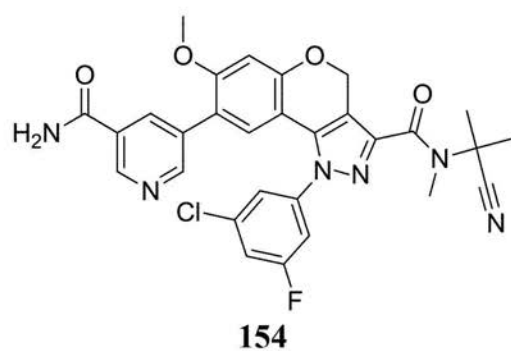
10



20

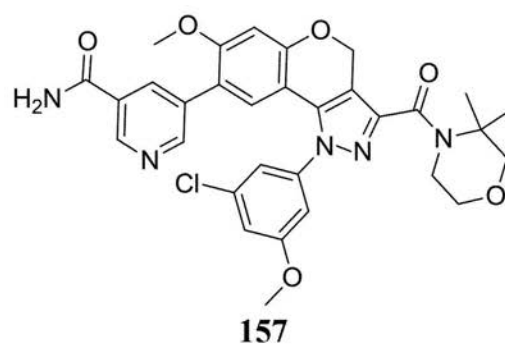
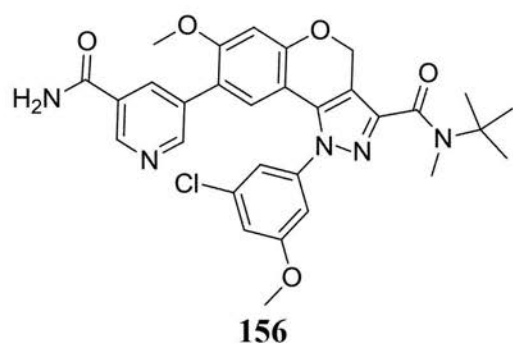


30

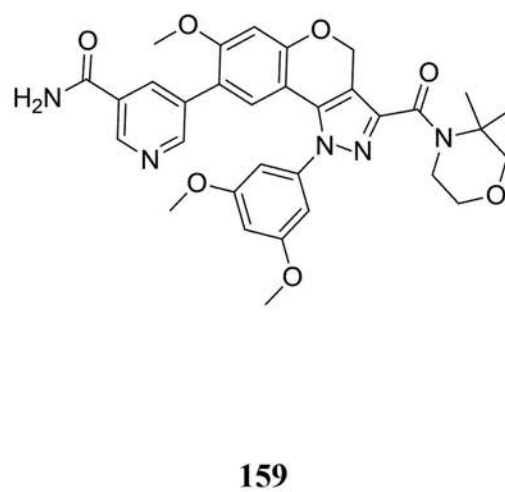
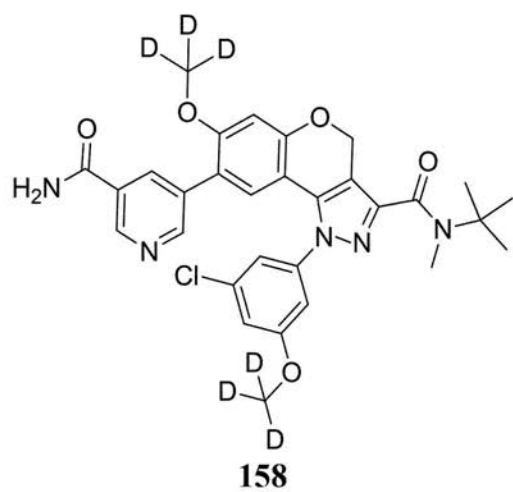


40

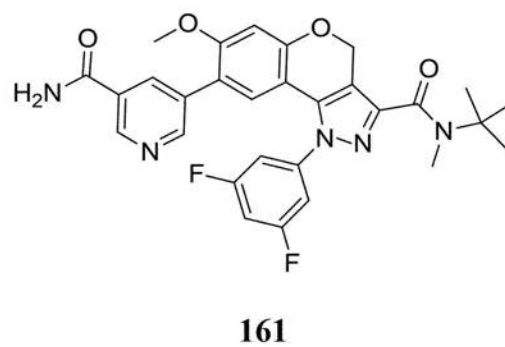
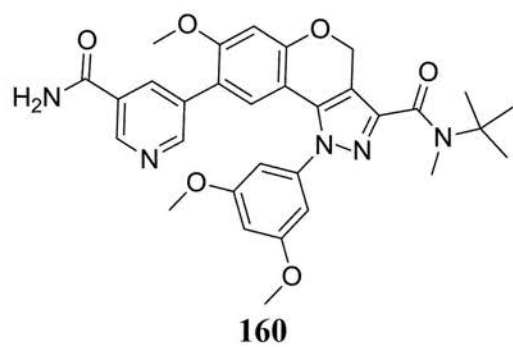
【表 20】



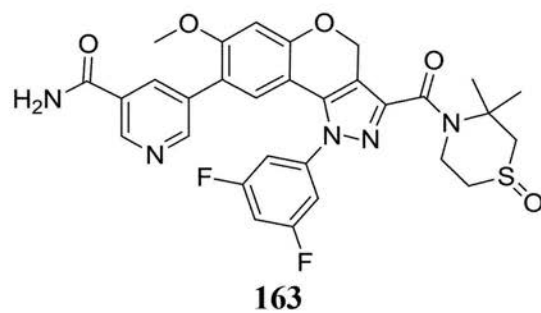
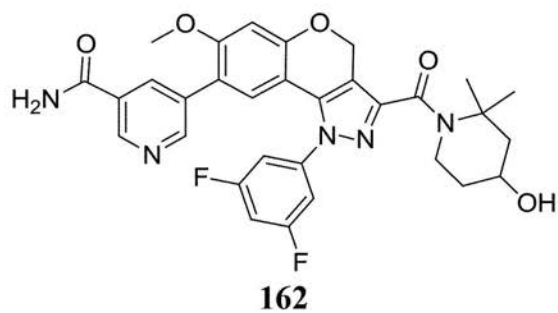
10



20

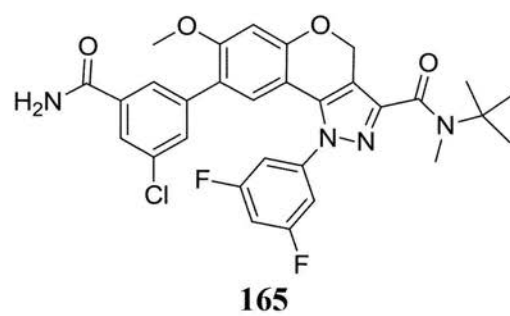
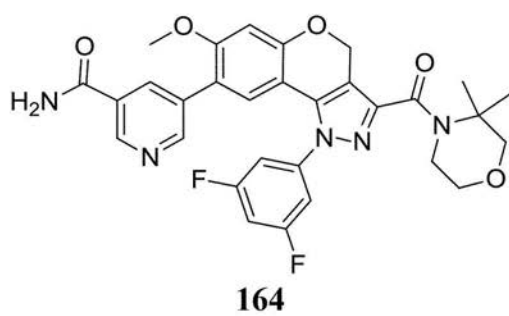


30

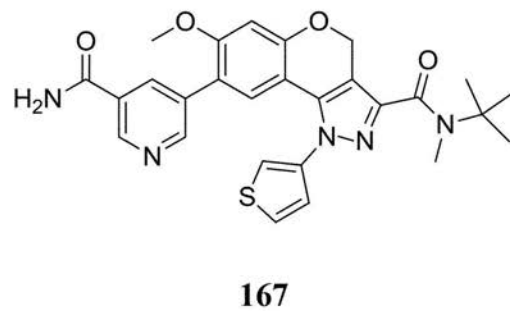
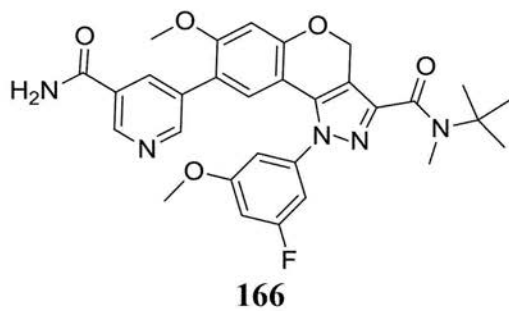


40

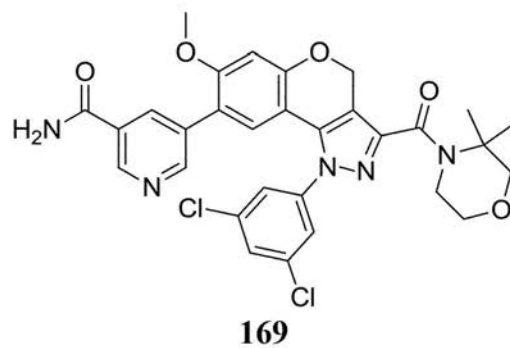
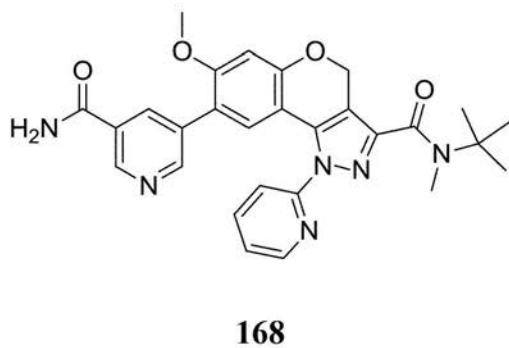
【表 2 1】



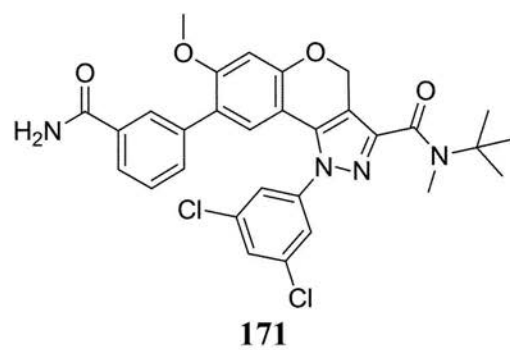
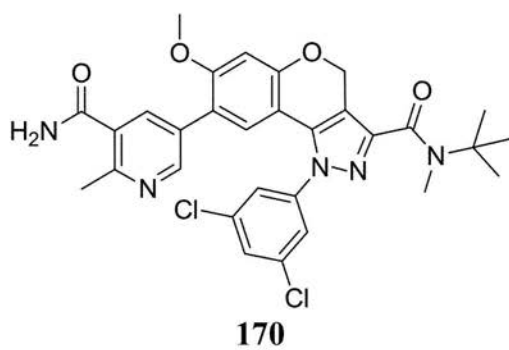
10



20



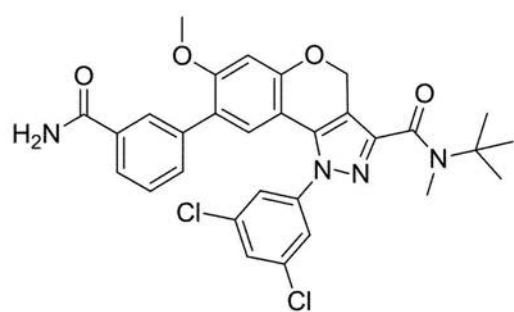
30



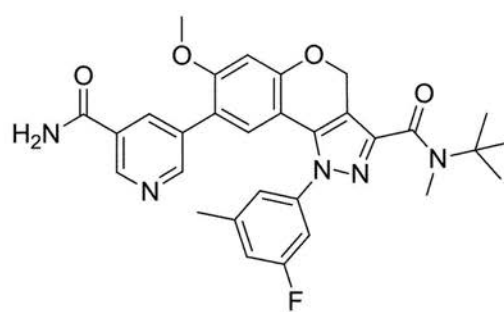
40

【 0 1 7 5 】

【表 2 2】

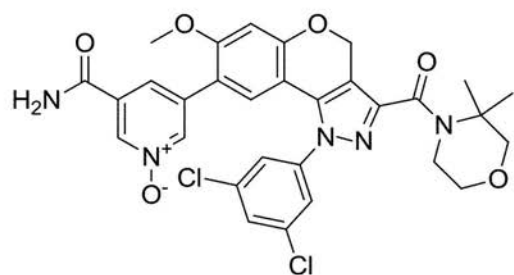


172

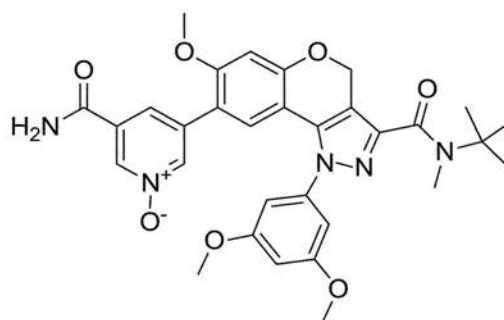


173

10

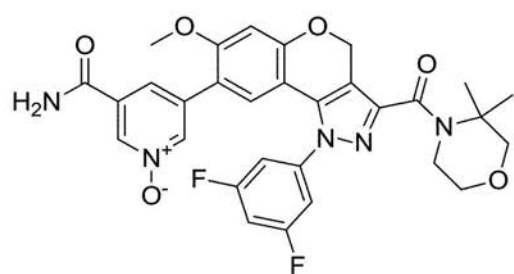


174

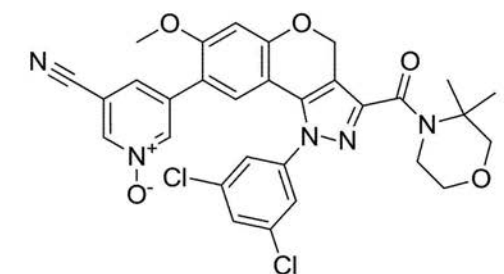


175

20

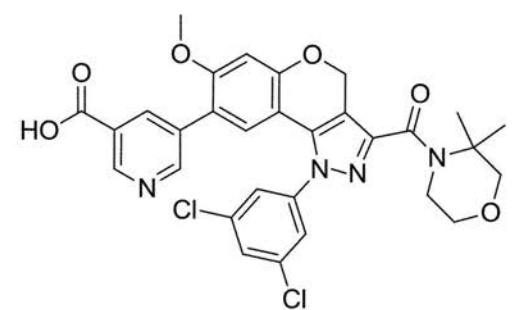


176

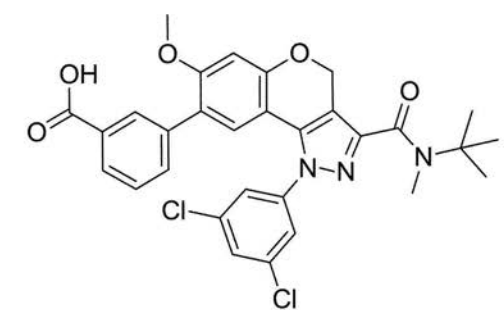


177

30



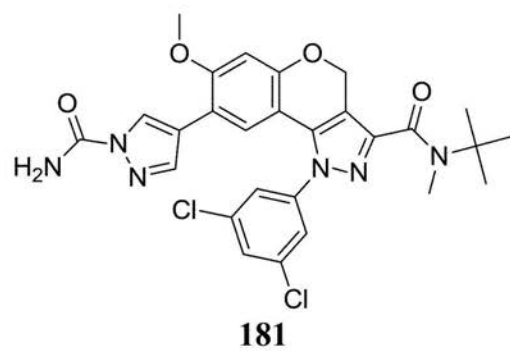
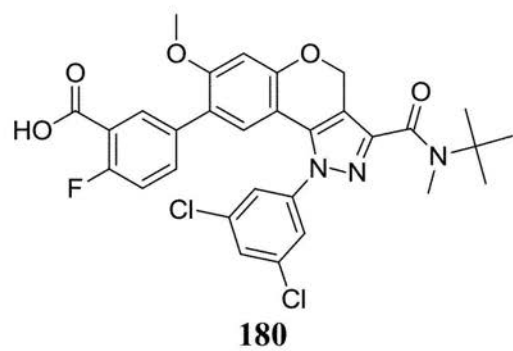
178



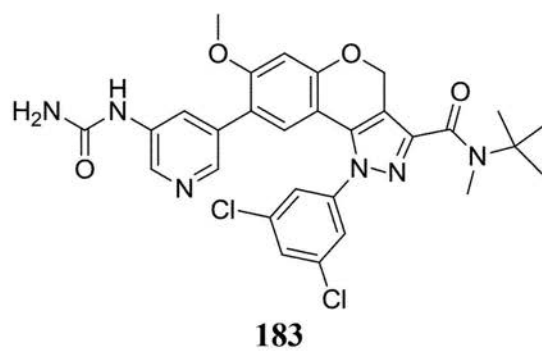
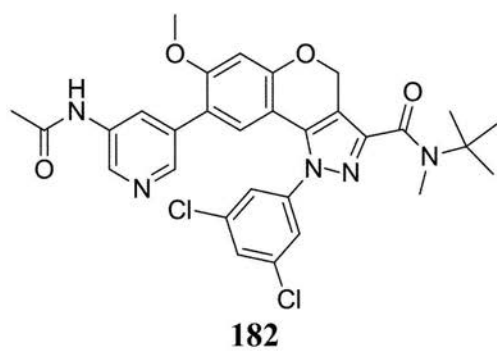
179

40

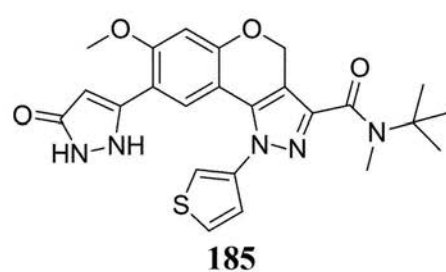
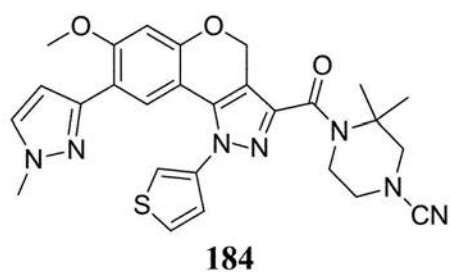
【表 2 3】



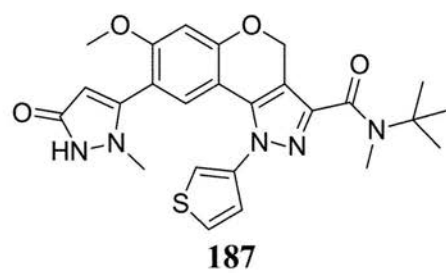
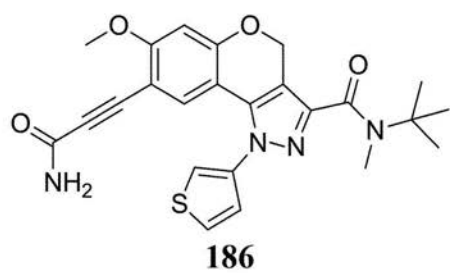
10



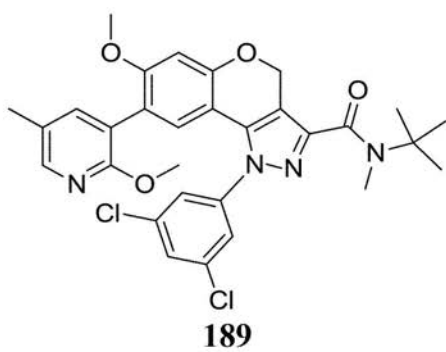
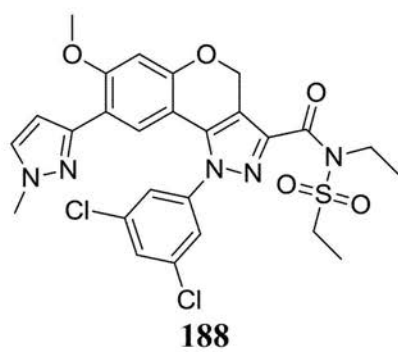
20



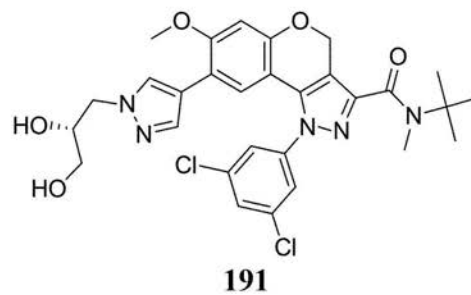
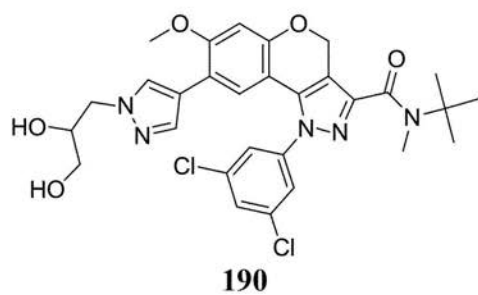
30



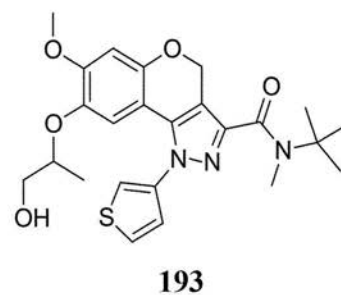
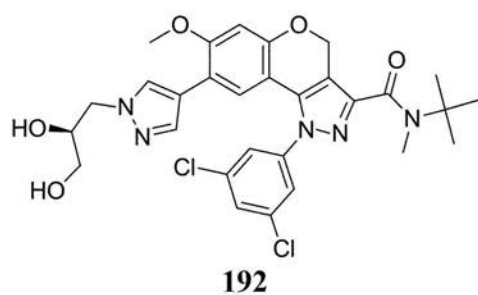
40



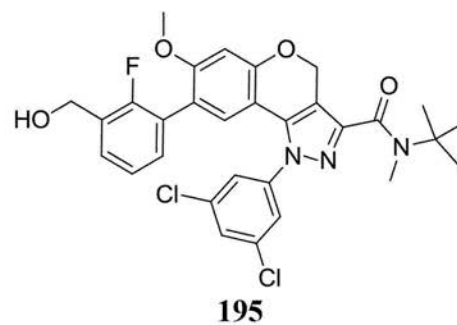
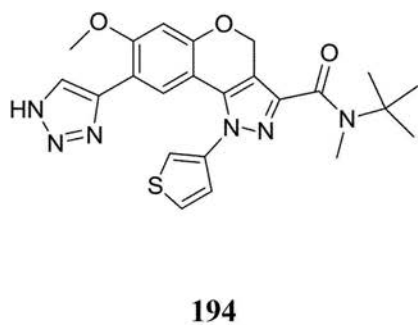
【表 2 4】



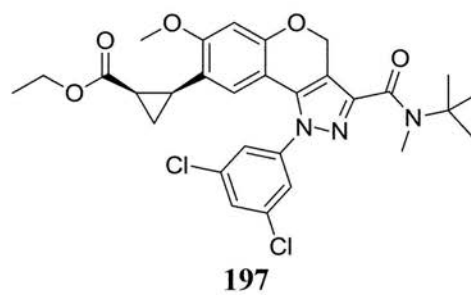
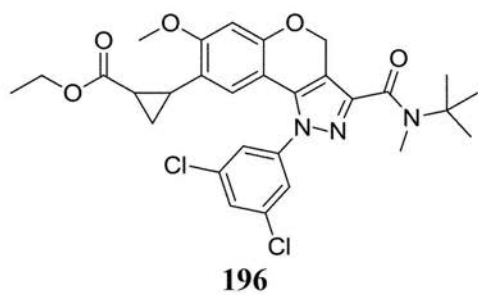
10



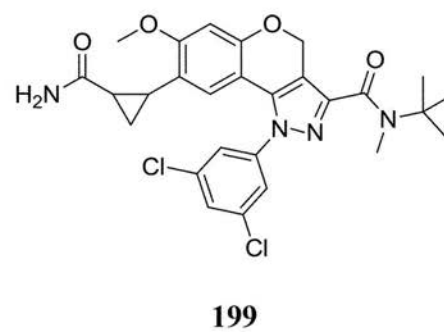
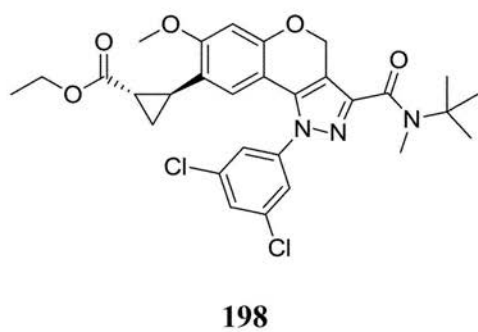
20



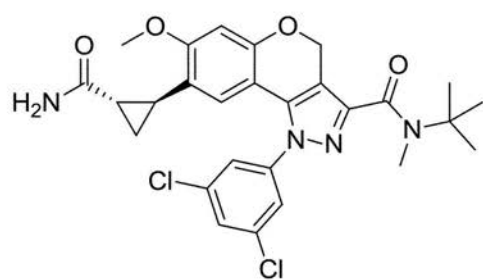
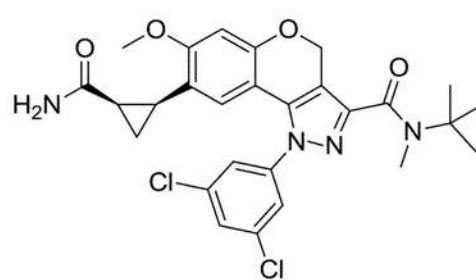
30



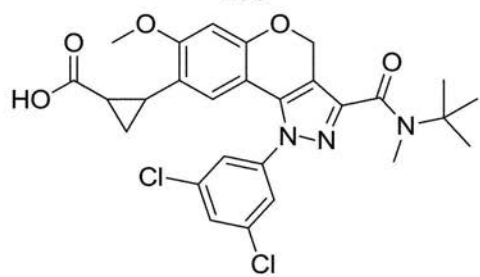
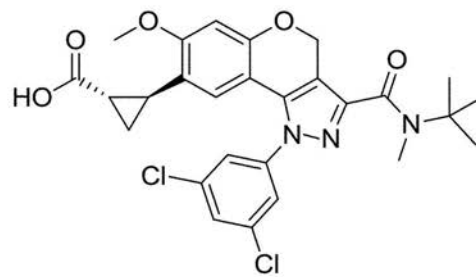
40



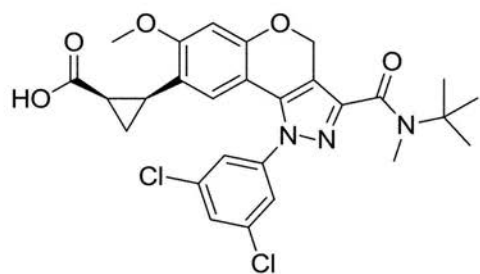
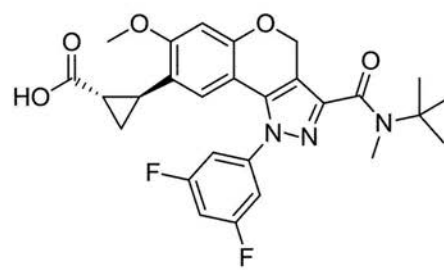
【表 2 5】

**200****201**

10

**202****203**

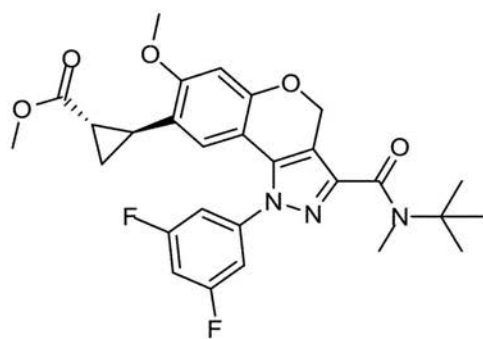
20

**204**

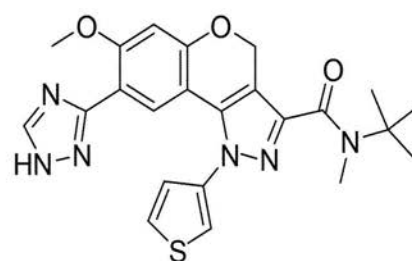
(±)

205

30

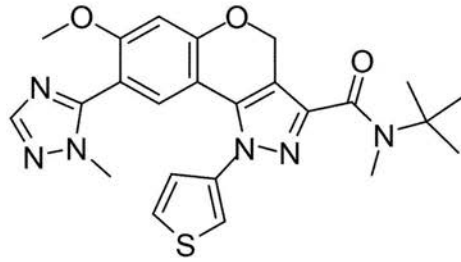


(±)

206**207**

40

【表 2 6】



208

10

【0180】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記に示されているものから選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0181】

種々の構造図において、ヘテロ原子は、結合されている基、ラジカル、電荷または対イオンを伴わずに示されている場合がある。このような図では、ヘテロ原子は水素に結合していることを示すことが意図されていることを当業者は認識している（例えば、

【化30】

20



は、

【化31】



であると理解されるべきである）。

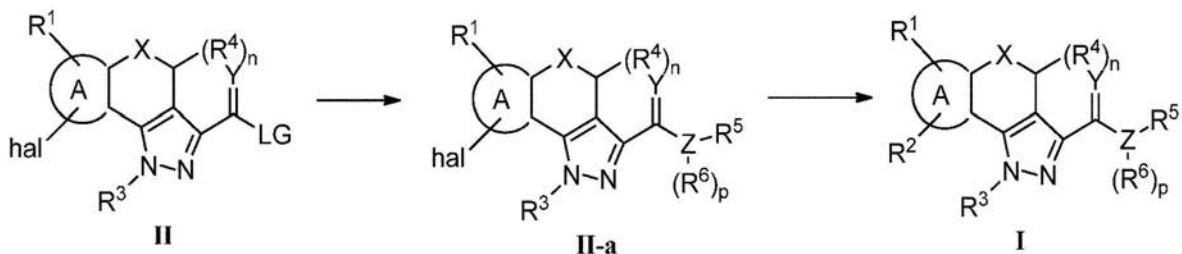
【0182】

30

特定の実施形態において、本発明の化合物を以下のスキームA～Cに従って合成した。スキームA～Cを利用して形成した化合物の、より特定の例が以下の実施例において提供されている。

【化32】

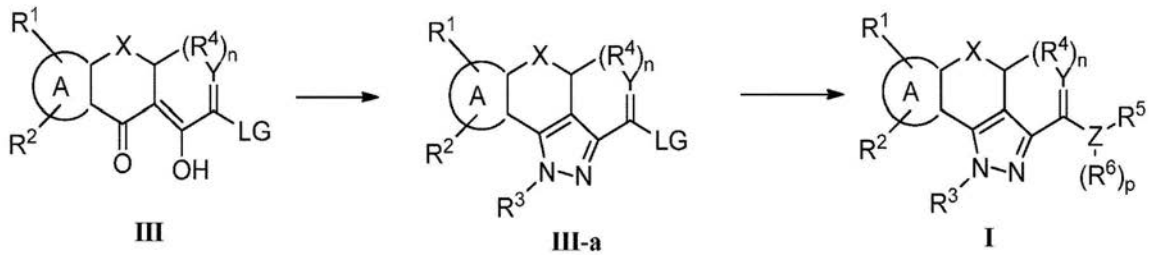
スキームA



40

【化 3 3】

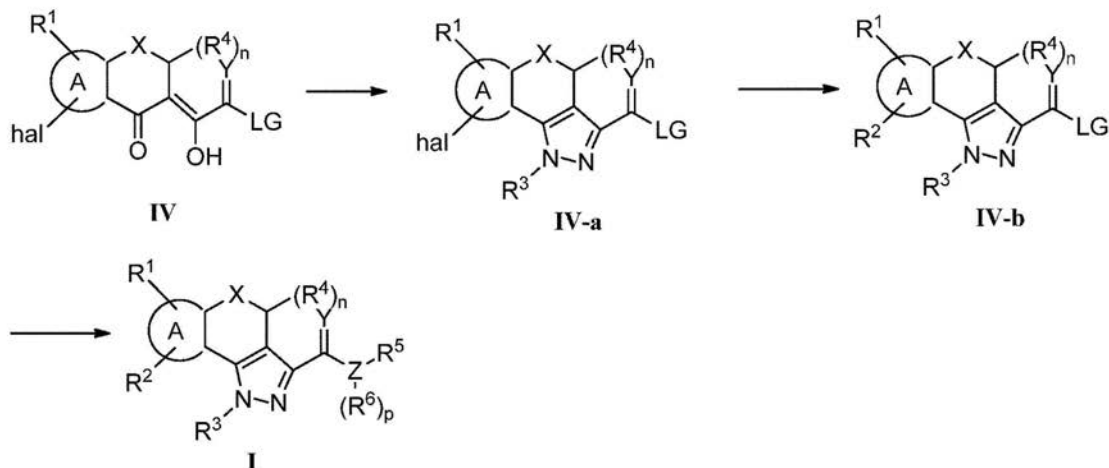
スキームB



10

【化 3 4】

スキームC



20

【0183】

4. 使用、配合物および投与

薬学的に許容可能な組成物

他の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な誘導体と、薬学的に許容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者においてF S H Rまたはその変異体を計測可能な程度に調節するために効果的であるとされる量である。特定の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者においてF S H Rまたはその変異体を計測可能な程度に調節するために効果的であるとされる量である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために配合される。

30

【0184】

「患者」または「対象」という用語は、本明細書において用いられるところ、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

40

【0185】

「薬学的に許容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」という用語は、一緒に配合される化合物の薬理学的活性を損失させることがない無毒のキャリア、アジュバントまたはビヒクルを指す。本発明の組成物において用いられる薬学的に許容可能なキャリア、補助剤またはビヒクルとしては、これらに限定されないが、イオン交換体；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質；リン酸塩などの緩衝剤物質；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；硫酸プロタミン、リン酸水素ジナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポ

50

リエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂などの飽和植物脂肪酸、水、塩または電解質の部分グリセリド混合物が挙げられる。

【 0 1 8 6 】

「薬学的に許容可能な誘導体」とは、レシピエントに投与された場合に、本発明の化合物または阻害的に活性なその代謝産物もしくは残渣を直接的もしくは間接的にもたらしことが可能である、任意の無毒の塩、エステル、エステルの塩または本発明の化合物の他の誘導体を意味する。

【 0 1 8 7 】

本発明の組成物は、経口投与、非経口投与、吸入噴霧による投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔内投与、経膈投与または移植されたレザバーを介した投与により投与される。本明細書において用いられるところ、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、腸内、髄腔内、肝臓内、病巣内および頭蓋内注射または点滴技術を含む。好ましくは、組成物は、経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。本発明の組成物の無菌注射液形態は、水性または油性懸濁液を含む。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて当技術分野において公知である技術に従って配合される。無菌注射用調製物はまた、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液としての、無毒の非経口的に許容可能な希釈剤または溶剤中の無菌注射用溶液または懸濁液である。許容可能なビヒクルおよび溶剤のうち、水、リンゲル溶液および塩化ナトリウム等張溶液が使用される。加えて、無菌不揮発性油が溶剤または懸濁媒として従来から採用されている。

10

20

【 0 1 8 8 】

この目的のために、採用されるいずれかの無刺激性の不揮発性油としては、合成モノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が、特にポリオキシエチル化されたものといったオリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容可能な油として、注射液の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、エマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容可能な剤形の配合物において通例用いられるカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤などの分散剤または長鎖アルコール希釈剤を含有する。薬学的に許容可能な固体、液体もしくは他の剤形の製造において通例用いられる、Tweens、Spans および他の乳化剤または生体利用能促進剤などの他の通例用いられる界面活性剤も配合の目的のために用いられる。

30

40

【 0 1 8 9 】

本発明の薬学的に許容可能な組成物は、いずれかの経口的に許容可能な剤形で経口投与される。例示的な経口剤形は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液である。経口用途のための錠剤の事例において、通例用いられるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に添加される。カプセル形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口用途に必要とされる場合には、活性処方成分は乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。必要に応じて、一定の甘味剤、香味剤または着色剤も任意選択により添加される。

【 0 1 9 0 】

あるいは、本発明の薬学的に許容可能な組成物は、直腸投与のために座薬の形態で投与される。これらは、薬剤と、室温では固体であるが直腸温では液体であり、従って、直腸内で溶けてこの薬物が放出される好適な非刺激性の賦形剤とを混合することにより調製可能である。このような材料としては、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【 0 1 9 1 】

本発明の薬学的に許容可能な組成物はまた、処置の対象が、眼、皮膚または下部腸管の疾病を含む局所的適用においてアクセスが容易である領域または器官を含む場合は特に、

50

局所投与される。好適な局所的配合物は、これらの領域または器官の各々について容易に調製される。

【0192】

下部腸管に対する局所的適用は、肛門座薬配合物（上記を参照のこと）、または好適な浣腸配合物で行うことが可能である。局所的経皮パッチも用いられる。

【0193】

局所的適用のために、提供される薬学的に許容可能な組成物は、1種または複数種のキャリア中に懸濁または溶解された活性コンポーネントを含有する好適な軟膏剤中に配合される。この種の化合物を局所投与するための例示的なキャリアは、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水である。あるいは、提供される薬学的に許容可能な組成物は、1種または複数種の薬学的に許容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性コンポーネントを含有する好適なローションまたはクリーム中に配合されることが可能である。好適なキャリアとしては、これらに限定されないが、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

10

【0194】

本発明の薬学的に許容可能な組成物は、任意選択により、点鼻薬または吸入によって投与される。このような組成物は、薬学配合物の技術分野において周知である技術に従って調製されると共に、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、生体利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製される。

20

【0195】

本発明の薬学的に許容可能な組成物は、経口投与用に配合されることが最も好ましい。このような配合物は、食品を伴って、または食品を伴わずに投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容可能な組成物は食品を伴わずに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に許容可能な組成物は食品を伴って投与される。

【0196】

単一用量中における、任意選択により組成物をもたらすためにキャリア材料と組み合わせられる本発明の化合物の量は処置される宿主、特定の投与形態に応じて様々となる。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/体重1kg/日の投与量で、化合物をこれらの組成物が投与される患者に投与できるように配合されるべきである。

30

【0197】

いずれかの特定の患者に係る特定の投与量および処置投与計画は、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事制限、投与時間、排泄速度、薬物の併用、ならびに処置を行う医師の判断および処置される特定の疾病の重症度を含む多様な要因に応じることにも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に応じる。

【0198】

化合物および薬学的に許容可能な組成物の使用

40

特定の実施形態において、本発明は、本発明に係る化合物を前記患者に投与するステップまたは前記生物学的サンプルを本発明に係る化合物に接触させるステップを含む、患者または生物学的サンプルに正のアロステリック作動性を有するF S H Rまたはその変異体に係る方法を提供する。

【0199】

特定の実施形態において、本発明は、特にF S Hの存在下においてF S H受容体を調節するための本発明の化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩の使用に関する。「調節」という用語は、認識、結合および活性化が可能となるようにF S H R標的と相互作用可能である特定の本発明の化合物の作用に基づく、F S H R媒介シグナル伝達におけるいずれかの変化を示す。化合物は、確実な結合、好ましくはF S H Rの正のアロステリ

50

ック調節を保証する、F S H Rに対するこのような高い親和性によって特徴付けられる。特定の実施形態において、これらの物質は、単一のF S H R標的に対する排他的かつ指向性の認識が保証されるように単一特異性である。本発明に関連して、「認識」という用語は、特に限定はされないが、特定の化合物と標的との間のいずれかの種類の相互作用、特に、共有結合、疎水性／親水性相互作用、ファンデルワールス力、イオン対、水素結合、リガンド－受容体相互作用等などの共有結合もしくは非共有結合または会合に関する。このような会合ではまた、ペプチド、タンパク質またはヌクレオチド配列などの他の分子が存在していてもよい。本受容体／リガンド相互作用は、処置される対象に対して健康に悪く有害な影響が及ぼされることがないように、他の標的分子に対する高い親和性、高い選択性、および交差反応性が最低限であるか、またはさらには不在であることによって特徴付けられる。

10

【0200】

特定の実施形態において、本発明は、特に正のアロステリック型でF S H受容体を調節する方法に関し、ここでは、F S H受容体を発現可能である系を、F S Hの存在下で、本発明に係る少なくとも1種の式(I)もしくは式(II)の化合物および／またはその生理学的に許容可能な塩と、前記F S H受容体が調節される条件下で接触させる。特定の実施形態において、調節は正のアロステリック型でなされる。特定の実施形態において、この系は細胞系である。他の実施形態において、この系は、生細胞を伴わないタンパク質合成に基づくインビトロ翻訳である。この細胞系は任意の対象であると定義されるが、ただし、対象は細胞を含む。従って、細胞系は、単一の細胞、細胞培養物、組織、器官および動物からなる群から選択されることが可能である。特定の実施形態において、F S H受容体を調節する方法はインビトロで行われる。そのいずれかの実施形態を含む式(I)または式(II)の化合物に関する本明細書の前記教示は実証されており、特に限定されることなく、F S H Rを調節する方法において用いられる場合に式(I)または式(II)に係る化合物およびこれらの塩に適用可能である。そのいずれかの実施形態を含む式(I)または式(II)の化合物に関する本明細書の前記教示は実証されており、特に限定されることなく、F S H Rを調節する方法において用いられる場合に式(I)または式(II)に係る化合物およびこれらの塩に適用可能である。

20

【0201】

特定の実施形態において、本発明に係る化合物は、例えば本明細書に記載のアッセイまたは従来技術におけるアッセイ(例えば、本明細書において参照により援用される国際公開第2002/09706号パンフレットを参照のこと)といった細胞培養物アッセイにおいて容易に実証される有利な生物活性を示す。このようなアッセイにおいて、本発明に係る化合物は、アゴニスト作用を示すと共に生じさせることが好ましい。特定の実施形態において、本発明の化合物は、EC₅₀基準によって表記される、5 μM未満のF S H Rアゴニスト活性を有する。特定の実施形態では、1 μM未満である。特定の実施形態では、0.5 μM未満である。特定の実施形態では、0.1 μM未満である。「EC₅₀」は、F S Hで得られる最大応答の50%が得られる化合物の有効濃度である。

30

【0202】

本明細書において検討されるところ、これらのシグナル経路は受胎障害を含む種々の疾病に関連する。本発明の方法によって処置される障害／疾病としては、これらに限定されないが、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、孤立性特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、カルマン症候群、特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、頭蓋咽頭管腫瘍、複合下垂体ホルモン欠損症、妊性宦官型症候群、LHの異常βサブユニット、F S Hの異常βサブユニット、腫瘤病変、下垂体腺腫、嚢胞、鞍への転移性癌(女性の乳房、肺および男性の前立腺)、浸潤性病変、ヘモクロマトーシス、サルコイドーシス、組織球増殖症、リンパ腫、リンパ球性下垂体炎、感染症、インフルエンザ、下垂体卒中、過プロラクチン血症、甲状腺機能低下症、意図的な(医原性)続発性性腺機能低下症、トルコ鞍空虚、下垂体梗塞、シーハン症候群、神経性食欲不振症、先天性副腎皮質過形成症、およびG n R H欠乏症に関連する障害が挙げられる。従って、本発明に係る化合物は、前記シグナル

40

50

経路の1つまたは複数と相互作用することによる前記シグナル経路に左右される疾病の予防および/または処置に有用である。本発明は従って、好ましくはF S H R 媒介性シグナル経路である本明細書に記載のシグナル経路に係る、好ましくはアゴニスト、より好ましくは正のアロステリックモジュレータといったモジュレータとしての本発明に係る化合物に関する。本発明の化合物は、F S H との競合的相互作用を伴うことなく細胞内受容体ドメインに結合するが、その受容体におけるF S H のアロステリックエンハンサとして作用すると推定されている。非競合的相互作用とは、本発明の化合物によって示されるアゴニスト活性の性質であり、この化合物が、F S H のF S H R に対する結合の程度を実質的に低減させることなくF S H R を活性化させることを指す。

【0203】

特定の実施形態において、本発明は、卵胞発達の刺激、排卵誘発、調節卵巣過刺激、体外受精を含む補助生殖医療、男性の性腺機能低下症、およびいくつかの種類の精子形成不全を含む男性不妊症に関する。

【0204】

本発明の他の目的は、F S H R 活性によって引き起こされ、媒介され、および/または伝播される疾病を処置するための方法を提供することであり、ここでは、本発明に係る少なくとも1種の式(I)もしくは式(II)の化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩が、このような処置を必要としている哺乳動物に投与される。特定の実施形態において、本発明は受胎障害を処置する方法を提供するものであり、ここでは、本発明に係る少なくとも1種の式(I)もしくは式(II)の化合物および/またはその生理学的に許容可能な塩が、このような処置を必要としている哺乳動物に投与される。特定の実施形態において、化合物は、上記に定義されている有効量で投与される。特定の実施形態において、処置は経口投与である。

【0205】

特定の実施形態において、この処置方法は、排卵誘発および/または調節卵巣過刺激を達成することを目的とする。さらに他の実施形態において、この処置方法は体外受精法の基礎を形成するものであり、(a)上記の処置方法に従って哺乳動物を処置するステップ、(b)前記哺乳動物から卵を採取するステップ、(c)前記卵を受精させるステップ、および(d)前記受精卵を宿主哺乳動物に移植するステップを含む。宿主哺乳動物は、処置されている哺乳動物(すなわち患者)または代理人のいずれかであることが可能である。本発明の前記教示およびその実施形態は実証されており、特に限定されることなく、好適な場合には処置方法に適用が可能である。

【0206】

本発明の方法は、インビトロまたはインビボで行うことが可能である。本発明に係る化合物による処置に対する特定の細胞の感受性は、特に、リサーチまたは臨床用途のいずれにおいてもインビトロテストにより判定することが可能である。典型的には、細胞の培養物は、活性剤によるF S H R 活性の調節に十分である一定期間の間、通常は約1時間~1週間にわたり、種々の濃度で本発明に係る化合物と組み合わせられる。インビトロ処置は、生検サンプルまたは株細胞由来の培養細胞を用いて実施することが可能である。本発明の好ましい態様において、卵胞細胞は成熟のために刺激される。処置の後に残留する生存細胞を計数し、さらなる処理を行う。

【0207】

宿主または患者は、任意の哺乳類種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯類；ウサギ；ウマ、雌ウシ、イヌ、ネコ等に属していることが可能である。動物モデルは実験研究のために重要であり、これによりヒト疾患の処置のためのモデルが提供される。

【0208】

シグナル伝達経路の同定および種々のシグナル伝達経路間における相互作用の検出のため、複数の科学者により、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデルおよび遺伝子組換え動物モデルが開発されている。シグナル伝達カスケードにおける一定のステ

10

20

30

40

50

ジの判定のため、シグナルを調節するために相互作用する化合物を用いることが可能である。本発明に係る化合物はまた、動物および／もしくは細胞培養モデル、または本出願に記載されている臨床疾病における F S H R 依存シグナル伝達経路のテストに試薬として用いられることが可能である。

【 0 2 0 9 】

本明細書の既述の段落に係る使用は、インビトロまたはインビボモデルのいずれかで実施され得る。調節は、本明細書中に記載の技術によってモニタリングが可能である。特定の実施形態において、インビトロでの使用は、受胎障害に罹患しているヒトのサンプルに適用されることが好ましい。数々の特定の化合物および／またはその誘導体のテストによって、ヒト対象の処置に最も適切な活性処方成分の選択が可能となる。選択された誘導体のインビボ投与量は、インビトロデータに関連させて、F S H R 感受性および／または対応する対象の疾病の重症度について事前に調節することが有利である。従って、治療的効力が顕著に増大される。さらに、予防用または治療的処置用の医薬品の生成および／またはモニタリングに係る式 (I) または式 (I I) の化合物およびその誘導体の使用に関連する本明細書の下記教示は実証されており、特に限定されることなく、好適な場合には F S H R 活性を調節するための化合物の使用に適用可能である。

10

【 0 2 1 0 】

本発明はまた、F S H R 活性によって引き起こされ、媒介され、および／または伝播される疾病の予防的もしくは治療的処置、および／またはモニタリングのための、式 (I) または式 (I I) の化合物および／または生理学的に許容可能な塩の使用に関する。さらに、本発明は、F S H R 活性によって引き起こされ、媒介され、および／または伝播される疾病の予防的もしくは治療的処置および／またはモニタリングのための医薬品を生成するための、式 (I) または式 (I I) の化合物および／または生理学的に許容可能な塩の使用に関する。特定の実施形態において、本発明は、F S H R 媒介性障害の予防用または治療的処置用の医薬品を生成するための、式 (I) もしくは式 (I I) もしくは式 (I I) に係る化合物またはその生理学的に許容可能な塩の使用を提供する。

20

【 0 2 1 1 】

式 (I) もしくは式 (I I) の化合物および／またはその生理学的に許容可能な塩はさらに、さらなる医薬品活性処方成分の調製に係る中間体として採用することが可能である。医薬品は、例えば活性処方成分を、少なくとも 1 種の固体、液体および／もしくは半液体キャリアまたは賦形剤と、任意選択により、適切な剤形の単一もしくはそれを超える他の活性物質と併せて組み合わせることにより非化学的に調製されることが好ましい。

30

【 0 2 1 2 】

本発明の他の目的は、F S H R 活性によって引き起こされ、媒介され、および／または伝播される疾病の予防的もしくは治療的処置および／またはモニタリングにおいて用いられる本発明に係る式 (I) もしくは式 (I I) の化合物および／またはその生理学的に許容可能な塩である。本発明の他の好ましい目的は、受胎障害の予防的もしくは治療的処置および／またはモニタリングにおいて用いられる本発明に係る式 (I) もしくは式 (I I) の化合物および／またはその生理学的に許容可能な塩に関する。いずれかのその好ましい実施形態を含む式 (I) または式 (I I) の化合物に関する本明細書の前記教示は実証されており、特に限定されることなく、受胎障害の予防的もしくは治療的処置および／またはモニタリングにおいて用いられる式 (I) または式 (I I) の化合物およびその塩に適用可能である。

40

【 0 2 1 3 】

本発明に係る式 (I) または式 (I I) の化合物は、治療として、疾病の発病の前または後に 1 回または数回投与されることが可能である。本発明の使用に係る前述の化合物および医学的生成物は特に、治療的処置に用いられる。治療に関連する効果によって、障害の 1 つもしくは複数の症状がある程度緩和されるか、または疾病もしくは病理学的状態に付随するかもしくは原因となる 1 つもしくは複数の生理学的もしくは生化学的パラメータが、部分的もしくは完全に正常値に戻る。モニタリングは処置の一種であると考えられ

50

るが、ただし、化合物が、例えば応答を増幅させ、ならびに疾病の病原体および／または症状を完全に消失させるために、明確な間隔で投与される。同等の化合物または異なる化合物のいずれかを適用することが可能である。本発明の方法はまた、FSHR活性に関連する障害が発生する可能性を低下させるため、またはさらにはFSHR活性に関連する障害の発生を予防するために、事前にまたは発生して継続している症状を処置するために用いられることが可能である。特定の実施形態において、障害は受胎障害である。

【0214】

本発明における意味において、家系素因、遺伝的欠陥または以前罹患した疾病などの前述の生理学的または病理学的状態に係るいずれかの前提的な条件を対象が有する場合には、予防的処置が望ましい。

10

【0215】

本発明はさらに、少なくとも1種の本発明に係る化合物ならびに／またはその薬学的に使用可能な誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体（すべての割合におけるこれらの混合物が含まれる）を含む医薬品に関する。特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1種の本発明に係る化合物および／またはその生理学的に許容可能な塩を含む医薬品に関する。

【0216】

本発明における意味において「医薬品」は、1種もしくは複数種の式(I)または式(II)の化合物またはその調製物（例えば薬学的組成物または薬学配合物）を含む製剤の分野における任意の薬剤であり、これは、FSHR活性に関連する疾病に罹患している患者の予防、治療、経過観察または後療法において、生体の全身状態または特定の領域の状態に係る病状の変化（pathogenic modification）が少なくとも一時的に達成可能であるように用いられることが可能である。

20

【0217】

種々の実施形態において、活性処方成分は、単独で、または他の処置と組み合わせで投与され得る。相乗的効果は薬学的組成物中において2種以上の化合物を用いることにより達成され得、すなわち、式(I)または式(II)の化合物と、式(I)もしくは式(II)の化合物の他方または異なる構造骨格を有する化合物である活性処方成分としての少なくとも他の薬剤とが組み合わせられ得る。活性処方成分は、同時にまたは順次用いられることが可能である。本化合物は、公知の受精誘発薬剤との併用に好適である。特定の実施形態において、他の活性薬学処方成分は、FSH、 α -FSH（Gonal F）、 β -FSH、LH、hMGおよび2-（4-（2-クロロ-1，2-ジフェニルエテニル）-フェノキシ）-N，N-ジエチル-エタンアミンクエン酸（クエン酸クロミフェン）の群から選択される。さらなる排卵補助剤が当業者に公知であり（例えば、本明細書において参照により援用される国際公開第2002/09706号パンフレットを参照のこと）、本発明の化合物との併用に有用である。

30

【0218】

他の態様において、本発明は、有効量の本発明に係る化合物ならびに／またはその薬学的に許容可能な塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体（すべての割合におけるこれらの混合物が含まれる）と、任意選択により、有効量のさらなる活性処方成分との個別のパックから構成されるキットを提供する。このキットは、箱、個別のボトル、バッグまたはアンプルなどの好適な容器を含む。このキットは、有効量の本発明に係る化合物ならびに／またはその薬学的に許容可能な塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体（すべての割合におけるこれらの混合物が含まれる）と、有効量の溶解または凍結乾燥形態のさらなる活性処方成分とを各々が含有する個別のアンプルを例えば含み得る。

40

【0219】

本明細書において用いられるところ、「処置（treatment）」、「処置する（treat）」および「処置している（treating）」という用語は、本明細書に記載されている疾病もしくは障害、またはその1つもしくは複数の症状に係る回復、緩和、発症の遅延または進行の阻害を指す。いくつかの実施形態において、処置は、1つまた

50

は複数の症状が発生した後に実施される。他の実施形態において、処置は無症状下で実施される。例えば、処置は、感受性の個体に症状の発症に先行して実施される（例えば、病歴および／または遺伝的もしくは他の感受性要因の観点から）。処置はまた、症状が解消した後にも、例えば再発の予防または遅延のために継続される。

【0220】

本発明の方法に係る化合物および組成物は、上記における障害の重症度の処置または軽減に効果的である任意の量および任意の投与経路を用いて投与される。正確な必要量は、対象の種、年齢および一般的な状態、感染症の重症度、特定の薬剤、その投与形態等に応じて、対象毎に様々となる。本発明の化合物は、投与の容易性および投与量の均一性のために投与単位形態に配合されることが好ましい。本明細書において用いられるところ、「投与単位形態」という表記は、処置される患者に適切な物理的に独立した単位の薬剤を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の合計日用量は、適切な医学的良識の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生体に対する特定の効果的な投与量レベルは、処置される障害および障害の重症度；採用される特定の化合物の活性；採用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事制限；採用される特定の化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；処置期間；採用される特定の化合物と組み合わせで、または同時に用いられる薬物、ならびに医学的技術分野において周知である同様の要因を含む多様な要因に応じる。

10

【0221】

本発明の薬学的に許容可能な組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口投与、直腸投与、非経口投与、嚢内投与、経膈投与、腹腔内投与、局所投与（粉末、軟膏剤またはドロップによる）、口腔内投与、経口または経鼻スプレーとしての投与等で投与が可能である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、対象の体重を基準として1日当たり（1日に1回または複数回）で、約0.01mg/kg～約100mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約50mg/kgの投与量レベルで経口投与または非経口投与されて、所望の治療効果が達成される。

20

【0222】

経口投与のための液体剤形としては、これらに限定されないが、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。有効な化合物に追加して、液体剤形は、任意選択により、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸塩、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの例えば水または他の溶剤、可溶化剤および乳化剤、ならびにこれらの混合物などの当技術分野において通例用いられる不活性希釈剤を含有する。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤および賦香剤などの補助剤を含むことが可能である。

30

【0223】

例えば無菌注射用水性または油性懸濁液といった注射用調製物は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて公知の技術に従って配合される。無菌注射用調製物はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液といった、無毒の非経口的に許容可能な希釈剤または溶剤中における無菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョンである。許容可能ビヒクルおよび溶剤のうち、水、リンゲル溶液、U.S.P.および塩化ナトリウム等張溶液が採用され得る。加えて、無菌の不揮発性油が溶剤または懸濁媒として従来から採用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油が採用可能である。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射液の調製において用いられる。

40

【0224】

注射用配合物は、例えば、細菌捕集フィルタでろ過することにより、または滅菌水また

50

は他の無菌注射用媒体に使用前に溶解または分散させることが可能である無菌固体組成物の形態の滅菌剤を取り入れることにより滅菌が可能である。

【0225】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることが多くの場合に望ましい。これは、水溶度が低い結晶性またはアモルファス材料の液体懸濁液を使用することにより達成される。この場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に応じ、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与化合物形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクル中に溶解または懸濁させることにより達成される。注射用持効性製剤形態は、ポリ乳酸-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中において化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することにより達成される。化合物対ポリマーの比率および採用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することが可能である。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。持効性製剤注射用配合物はまた、身体組織に適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を封入させることにより調製される。

10

【0226】

直腸投与または経膣投与用組成物は、本発明の化合物と、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、従って、直腸または膣腔内で溶けて有効な化合物が放出される、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスなどの好適な非刺激性の賦形物またはキャリアとを混合することにより調製可能である座薬であることが好ましい。

20

【0227】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒が挙げられる。このような固体剤形において、有効な化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に許容可能な賦形剤またはキャリア、ならびに/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填材もしくは増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなどのバインダ、c)グリセロールなどの湿潤剤、d)寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、ならびにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合には、剤形はまた、任意選択により、緩衝剤を含んでいる。

30

【0228】

同様の種類の固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等などの賦形物を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおいて充填材として採用される。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、薬学配合の技術分野において周知である腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを伴って調製されることが可能である。これらは、任意選択により、乳白剤を含有していると共に、活性処方成分を腸管の一定の部分においてのみ(または優先的に)、任意選択により遅延して放出する組成物であることも可能である。用いられることが可能である包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等などの賦形物を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおいて充填材として採用される。

40

【0229】

有効な化合物はまた、上記のとおり、1種または複数種の賦形物を伴うマイクロカプセル化形態であることが可能である。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形

50

は、薬学配合の技術分野において周知である腸溶コーティング、徐放性コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを伴って調製されることが可能である。このような固体剤形において、有効な化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合され得る。このような剤形はまた、通常の慣習であるとおり、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤を含む。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形は任意選択により緩衝剤も含む。これらは、任意選択により、乳白剤を含有していると共に、活性処方成分を腸管の一定の部分においてのみ（または優先的に）、任意選択により遅延して放出する組成物であることも可能である。用いられることが可能である包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

10

【0230】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形としては、軟膏剤、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチが挙げられる。活性コンポーネントは、無菌条件下で、薬学的に許容可能なキャリア、および必要に応じて、任意の要求される防腐剤または緩衝剤と混合される。眼用配合物、点耳液および点眼液も本発明の範囲内であることが意図されている。さらに、本発明では、化合物を制御された形態で身体に送達するという追加的な利点を備える経皮パッチの使用が意図されている。このような剤形は、適切な媒体中において化合物を溶解または分散させることによって形成することが可能である。吸収促進剤も皮膚における化合物のフラックスを高めるために用いられることが可能である。この速度は、流量制御膜を設けることにより、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることにより、制御が可能である。

20

【0231】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるFSHR活性のアロステリック調節方法に関し、この方法は、前記生物学的サンプルを本発明の化合物または前記化合物を含む組成物に接触させるステップを含む。

【0232】

他の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるFSHRもしくはその変異体活性の正のアロステリック調節方法に関し、この方法は、前記生物学的サンプルを本発明の化合物または前記化合物を含む組成物に接触させるステップを含む。

30

【0233】

本発明の化合物は、FSH受容体の強力で選択的なモジュレータである。FSH受容体に対するその選択性は、LH受容体の3～10倍であり、さらにはTSH受容体の10～100倍であり、一方で、EC₅₀またはIC₅₀は、無関係のGタンパク質共役受容体（GPCR）または非GPCR標的において10μMを超える。本発明は、FSHRシグナルカスケードの制御および/または調節における本発明の化合物の使用を含み、これは、FSHRシグナリング由来のいずれかの障害の診断および/または処置のためのリサーチツールとして有利に適用が可能である。

【0234】

例えば、本発明の化合物は、FSHの産生およびFSHとFSHRとの相互作用（例えば、FSHシグナル伝達/受容体活性化メカニズム）に影響を及ぼすと共に、これにより影響されると考えられる多くの要因の評価を含むFSHの生物学的関与を理解するための特有のツールとしてインビトロで有用である。本化合物はまたFSHRと相互作用する他の化合物の開発に有用であり、これは、本化合物が、このような開発を促進する重要な構造-活性関係（SAR）情報を提供するからである。FSHRに結合する本発明の化合物は、生細胞、固定細胞、生体体液、組織ホモジネート、純化された天然生体材料等においてFSHRを検出するための試薬として用いられることが可能である。例えば、このような化合物を標識化することにより、その表面上にFSHRを有する細胞を識別することが可能である。加えて、FSHRに対する結合能に基づき、本発明の化合物は、インサイツ

40

50

染色、FACS（蛍光活性化細胞解析分離）、ウェスタンブロット法、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）等、受容体純化、または細胞表面もしくは透過性細胞の内部にFSHRを発現する細胞の純化において用いられることが可能である。

【0235】

本発明の化合物はまた、種々の医学的リサーチおよび診断用途のために市販されているリサーチ試薬として利用可能である。このような使用としては、これらに限定されないが、多様な機能アッセイにおける候補FSHアゴニストの活性を定量化するための校正標準としての使用；ランダム化合物スクリーニングにおけるブロック試薬としての使用（すなわち、FSH受容体リガンドの新しいファミリーの探索において、この化合物は特許請求されているFSH化合物の回収を防ぐために用いられることが可能である）；FSHR受容体との共結晶化における使用（すなわち、本発明の化合物によってFSHRに結合した化合物の結晶の形成が可能とされ、X線結晶構造解析による受容体／化合物構造の判定が可能となる）；他のリサーチおよび診断用途であり、FSHRが好ましくは活性化されるか、またはこのような活性化が既知の量のFSHアゴニスト等に対して簡便に校正されるもの；細胞の表面上におけるFSHRの発現を判定するためのプローブとしてのアッセイにおける使用；ならびにFSHRに結合するリガンドと同一の部位に結合する化合物を検出するためのアッセイの開発を挙げることが可能である。

10

【0236】

本発明の化合物は、単独で、および／または処置効果を診断するための物理的な測定手段を伴う組み合わせで適用されることが可能である。前記化合物を含有する薬学的組成物、およびFSHR媒介性状態を処置するための前記化合物の使用は、ヒトまたは動物のいずれかにおいて容体を直接的かつ即時的に改善する広範な治療のための有望な新規アプローチである。影響は、単独で、または他の受精誘発処置との組み合わせで、不妊症への効率的な闘病に対して特別な利益を有するものである。特に、本発明の化合物は排卵誘発および補助生殖医療の両方に対する元々のFSH効果を増強する。経口的に生物が利用可能であると共に活性である本発明の新規化学エンティティにより、患者に対する簡便性、および医師に対するコンプライアンスが向上する。

20

【0237】

本発明の化合物は、一次スクリーニングにおいて活性であり（FSHを伴うか、または伴わないCHO）、二次スクリーニングにおいて選択性であり（TSHRおよびLHRに対して無活性であるか、または活性が低い）、および顆粒膜細胞エストラジオールアッセイにおいて効力を有している。hERGまたはいかなる有害な効果もインビトロで観察することはできなかった。

30

【0238】

特定の実施形態において、本発明は、

- (a) 上記の方法に従って哺乳動物を処置するステップ、
 - (b) 前記哺乳動物から卵を採取するステップ、
 - (c) 前記卵を受精させるステップ、および
 - (d) 前記受精卵を宿主哺乳動物に移植するステップ
- を含む体外受精法を提供する。

40

【0239】

式(I)または式(II)の化合物、その塩、異性体、互変異性体、エナンチオマー型、ジアステレオマー、ラセミ化合物、誘導体、プロドラッグおよび／または代謝産物は、高い特異性および安定性、安い製造費、ならびに簡便な取り扱いによって特徴付けられる。これらの特性により、再現性のある作用（交差反応性は包含されない）に対する基礎、および標的構造との高信頼性で安全な相互作用に対する基礎が形成される。

【0240】

「生物学的サンプル」という用語は、本明細書において用いられるところ、特に限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞、精液、涙もしくは他の体液、またはその抽出物を含む。

50

【0241】

生物学的サンプルにおけるF S H Rまたはその変異体の活性の調節が、当業者に公知である多様な目的に有用である。このような目的の例としては、これらに限定されないが、輸血、臓器移植、生体試料の保管、および生物学的アッセイが挙げられる。

【実施例】

【0242】

以下の実施例において示されているとおり、一定の例示的な実施形態において、化合物は以下の基本手順に従って調製される。一般的な方法により一定の本発明の化合物の合成が示されているが、以下の一般的な方法および当技術分野における当業者に公知である他の方法が、本明細書に記載されているすべての化合物ならびにこれらの化合物の各々のサブクラスおよび種に適用可能であることが認識されるであろう。

10

【0243】

以下の実施例において用いられている化合物番号は、前述に記載の化合物番号に対応している。

【0244】

^1H NMRを、Bruker 400 MHz分光計において、内部基準として重水素化溶剤の残留シグナルを用いて記録した。化学シフト(δ)は、残留溶剤シグナルを基準としてppmで報告されている(DMSO- d_6 中の ^1H NMRについて $\delta = 2.49$ ppm)。 ^1H NMRデータは以下のとおり報告されている：化学シフト(多重度、結合定数および水素の数)。多重度は以下のとおり略記されている：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、m(多重項)、br(幅広)。

20

【0245】

LC-MS分析は以下の条件下で行った：

方法：A： H_2O 中の0.1% TFA、B：ACN中の0.1% TFA；ランタイム：6.5分間；流量：1.0 mL/min；勾配：4.5分間で5から95% B、波長254および215 nm；カラム：Waters Sunfire C18、3.0 × 50 mm、3.5 μm 、ポジティブモード；質量走査：100 ~ 900 Da。

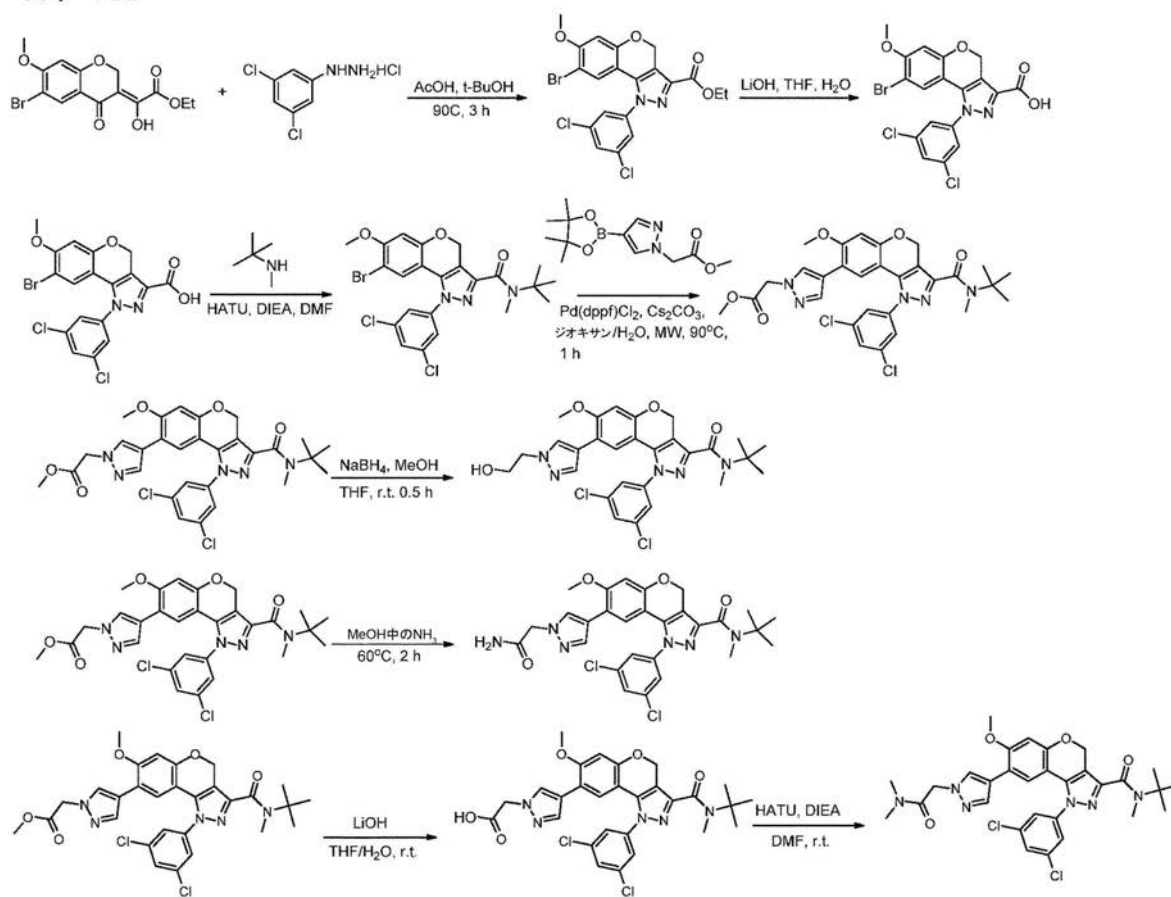
【0246】

実施例1：N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物1)

30

【化 3 5】

スキーム 1



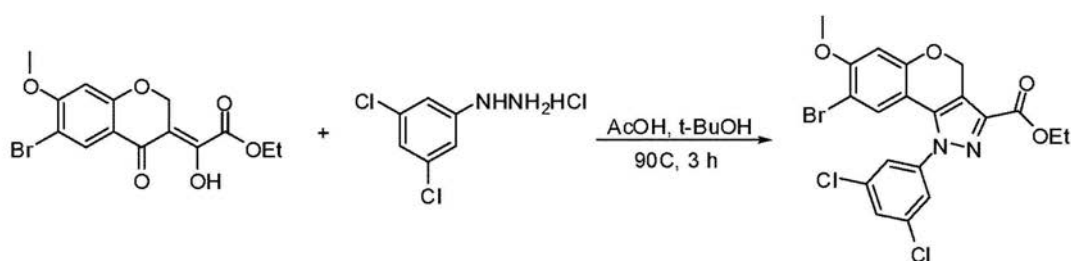
10

20

ステップ 1 : エチル 8 - プロモ - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【化 3 6】

30



(Z) - エチル 2 - (6 - プロモ - 7 - メトキシ - 4 - オキソクロマン - 3 - イリデン) - 2 - ヒドロキシアセテート (5 0 0 m g 、 1 . 4 m m o l) の t - B u O H (3 0 m L) および酢酸 (4 2 0 m g 、 7 m m o l) の混合物中の溶液に、(3 , 5 - ジクロロフェニル) ヒドラジンヒドロクロリド (2 9 0 m g 、 1 . 4 m m o l) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 9 0 で 4 時間攪拌した。反応混合物を高減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (4 0 m L) で溶解し、水 (1 0 m L) 、塩水 (2 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を P E T エーテル / 酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題の化合物 (6 0 0 m g 、 7 5 %) を薄い黄色の油として得た。

40

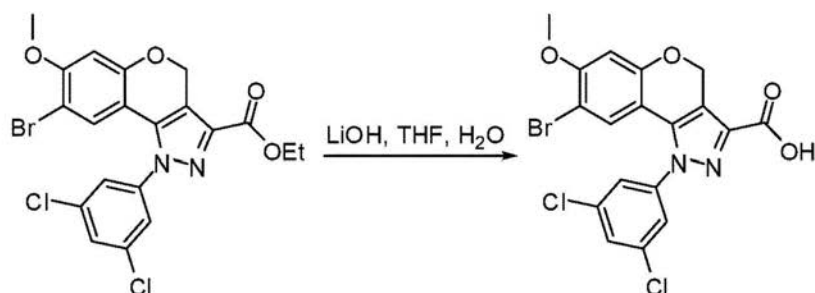
【 0 2 4 7 】

ステップ 2 : 8 - プロモ - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 -

50

ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボン酸

【化37】



10

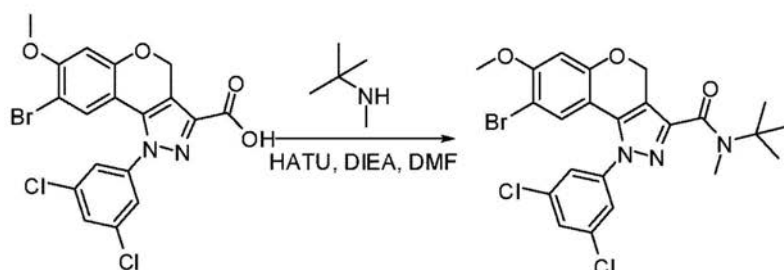
エチル 8 - ブロモ - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキシレート (100 mg、0.2 mmol) の THF (10 mL) および H₂O (10 mL) の混合物中の溶液に、LiOH・H₂O (17 mg、0.4 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、1.5 N HCl の溶液で酸性化した。固体をろ過し、乾燥させて、所望の化合物 (80 mg、89%) をオフホワイトの固体として得た。

【0248】

ステップ 3 : 8 - ブロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド

20

【化38】



30

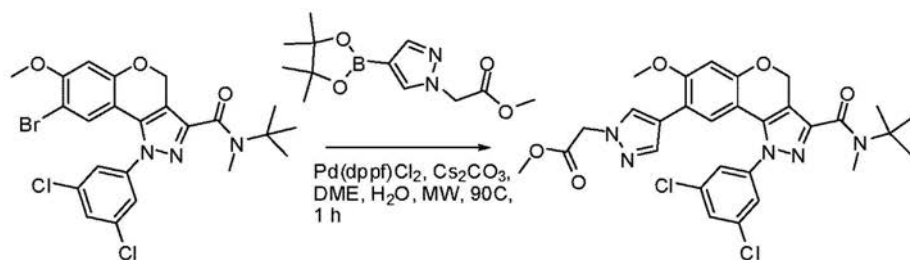
8 - ブロモ - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボン酸 (500 mg、0.11 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液に、N - t - ブチルメチルアミン (140 mg、1.6 mmol)、HATU (420 mg、1.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (280 mg、2.13 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム (10 mL、10%) で失活させ、EtOAc で抽出した (2 × 50 mL)。組み合わせた有機層を NaHCO₃ 溶液 (30 mL、10% 溶液)、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶剤を減圧下で除去し；粗生成物を PET エーテルおよび酢酸エチル (9 : 1) を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (40 mg、67%) を白色の固体として得た。

40

【0249】

ステップ 4 : メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル) - 1 H - ピラゾール-1-イル) アセテート

【化 3 9】



8 - ブロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.37 mmol) のジオキサン (6 mL) 中の溶液に、メチル 2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (150 mg、0.56 mmol)、PdCl₂ (dppf) (54 mg、0.07 mmol) および KF (43 mg、0.74 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を窒素で 20 分間脱気し、水 (4 mL) を室温で添加した。反応混合物を 90 ° で 1 時間、MW 条件下で撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、DCM (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し；粗生成物を水 (10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶剤を減圧下で除去し；粗生成物を PET エーテル：酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (90 mg、51%) をオフホワイトの固体として得た。

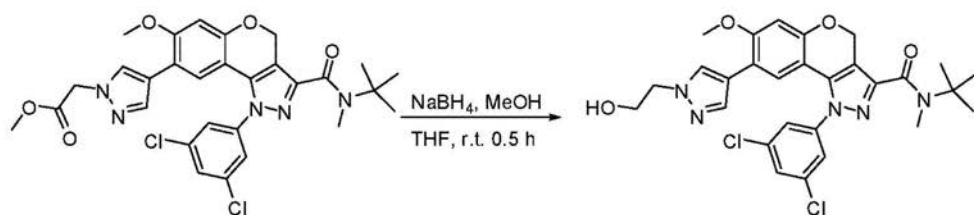
10

20

【 0 2 5 0 】

ステップ 5：N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1)

【化 4 0】



30

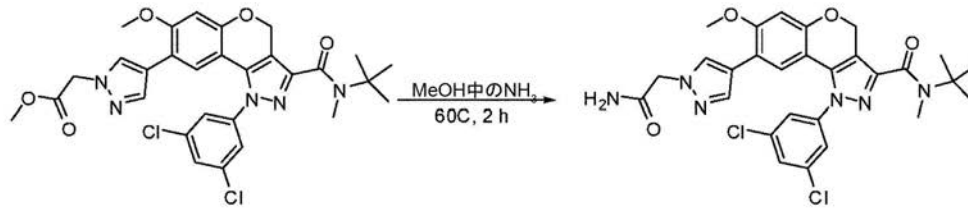
メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (200 mg、0.33 mmol) の MeOH (20 mL) および THF (20 mL) 中の撹拌溶液に、NaBH₄ (50 mg、1.32 mmol) を、室温で 0.5 時間かけて添加した。水 (10 mL) を混合物に添加し、DCM (100 mL) により抽出し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶剤を減圧下で除去し；粗生成物を PET エーテル：酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (100 mg、65%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.72 (s, 1 H), 7.56 (s, 3 H), 7.49 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.47 (s, 2 H), 4.26 (t, 2 H), 4.03 (d, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H)。

40

【 0 2 5 1 】

実施例 2：8 - (1 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 2)

【化 4 1】



メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (1 0 0 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) および M e O H 中の N H ₃ (1 2 m l) の混合物を 6 0 で 2 時間加熱した。溶剤を除去して粗生成物を得、これを分取 H P L C により精製して、所望の生成物 (6 0 m g 、 6 6 %) を白色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 7 9 (s , 1 H) , 7 . 5 7 (s , 4 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 6 . 7 1 (s , 1 H) , 5 . 4 8 (s , 2 H) , 4 . 8 3 (s , 2 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3 . 2 8 (s , 3 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) .

【 0 2 5 2 】

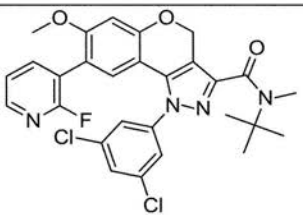
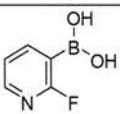
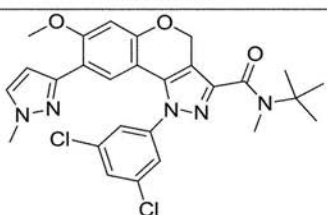
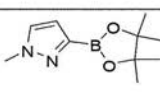
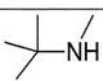
以下の化合物を、スキーム 1 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【 0 2 5 3 】

10

20

【表 2 7】

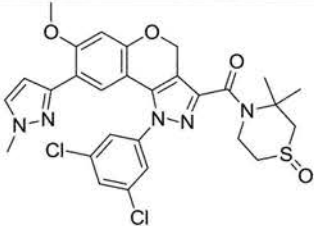
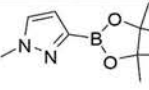
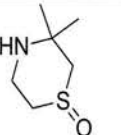
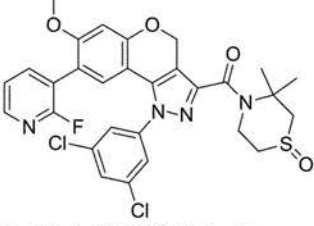
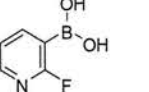
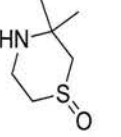
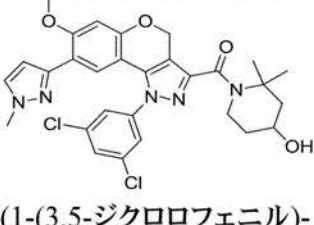
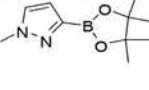
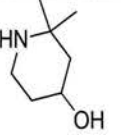
化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC/MS	NMR
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 3			m/z: 555 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 4			m/z: 540 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

20

30

【表 2 8】

 4-[[1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル]カルボニル}-3,3-ジメチル-1H-チオモルホリン-1-オン 化合物 5			m/z: 600 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.53-4.32 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 1.57 (s, 6H).
 (1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-7-メトキシ-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリン)メタン 化合物 6			m/z: 615 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.15 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.48 (s, 3H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.52-4.32 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.58 (s, 6H).
 (1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)メタン 化合物 7			m/z: 582 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (s, 1H), 7.53-7.52 (M, 2H), 7.48-7.47 (M, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.88 (s, sH), 3.87 (s, sH), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.19-2.13 (s, 1H), 1.91-1.72 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

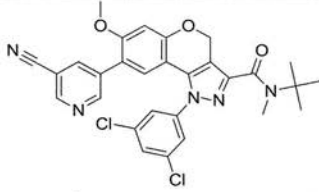
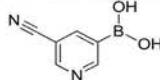
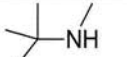
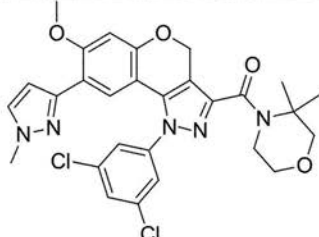
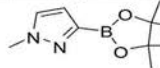
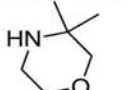
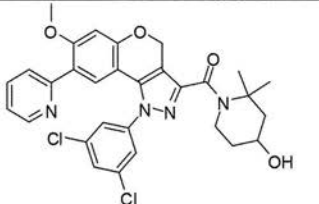
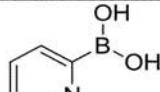
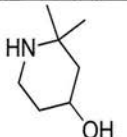
10

20

30

40

【表 2 9】

 N-t-ブチル-8-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 8			m/z: 562 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.76-8.74 (m, 2H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 (1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 9			m/z: 568 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.51- 7.48 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 (1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)メタノン 化合物 10			m/z: 579 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.51-5.43 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.53 (s, 6H).

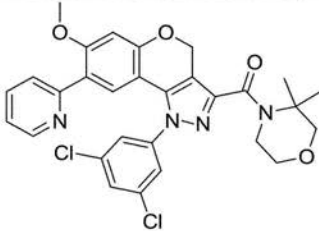
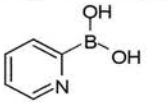
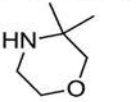
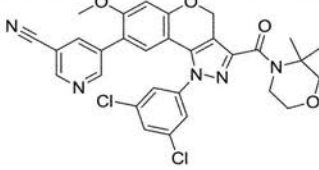
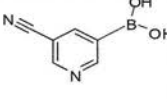
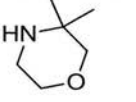
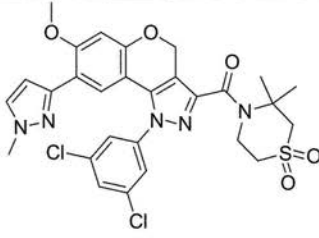
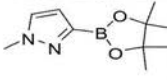
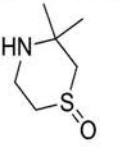
10

20

30

40

【表 3 0】

 (1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタン 化合物 11			m/z: 565 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチノニトリル 化合物 12			m/z: 590 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76-8.73 (m, 2H), 7.97 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54- 7.51 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.08- 4.06 (m, 2H), 3.86 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 4-{{1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル}カルボニル}-3,3-ジメチル-11{6},4-チオモルホリン-1,1-ジオン 化合物 13			m/z: 616 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.52- 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H).

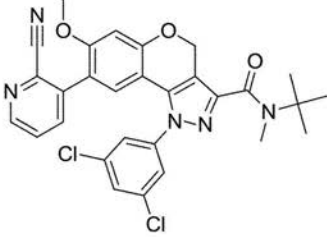
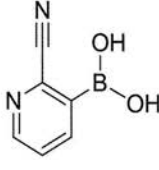
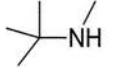
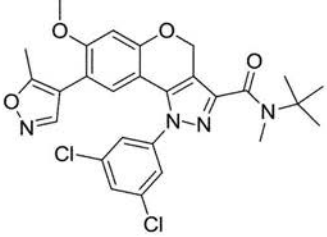
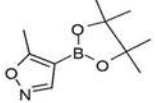
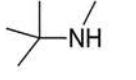
10

20

30

40

【表 3 1】

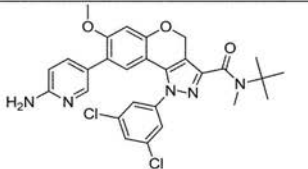
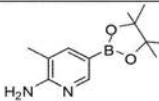
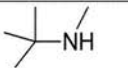
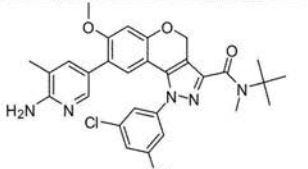
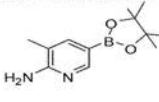
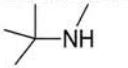
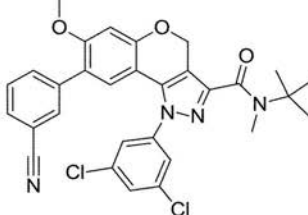
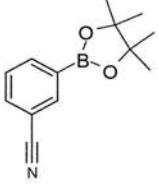
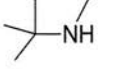
 N-t-ブチル-8-(2-シアノピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 14			m/z: 562 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63-8.62 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.42-7.41 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(5-メチルイソキサゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 15			m/z: 541 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

20

30

【表 3 2】

 8-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 16			m/z: 552 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 8-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 17			m/z: 566 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(3-シアノフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 18			m/z: 561 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.60- 7.51 (m, 4H), 7.50 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

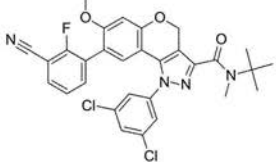
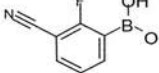
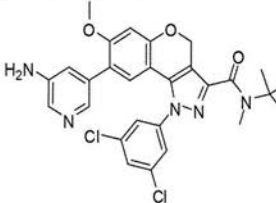
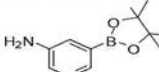
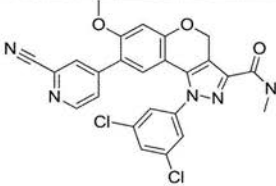
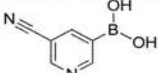
10

20

30

40

【表 3 3】

 N-t-ブチル-8-(3-シアノ-2-フル オロフェニル)-1-(3,5-ジク ロフェニル)-7-メトキシ- N-メチル-1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール-3-カル ボキサミド 化合物 19			m/z: 579 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 7.44(t, J=2.0, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 8-(5-アミノピリジン-3-イ ル)-N-t-ブチル-1-(3,5-ジク ロフェニル)-7-メトキシ- N-メチル-1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール-3-カル ボキサミド 化合物 20			m/z: 552 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(2-シアノピリ ジン-4-イル)-1-(3,5-ジク ロフェニル)-7-メトキシ-N-メ チル-1,4-ジヒドロクロメノ [4,3-c]ピラゾール-3-カルボ キサミド 化合物 21			m/z: 562 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.24- 7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

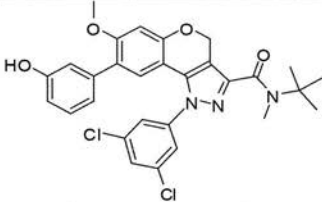
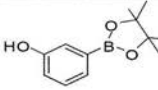
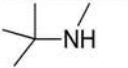
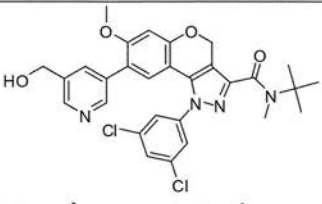
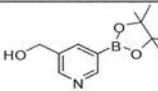
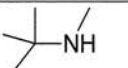
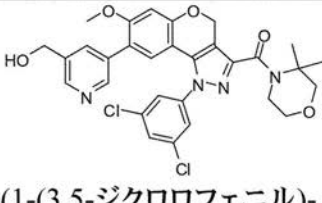
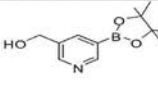
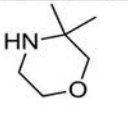
10

20

30

40

【表 3 4】

 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 22			m/z: 552 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 23			m/z: 567 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 (1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタンオン 化合物 24			m/z: 595 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 – 8.47 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.94 – 3.72 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

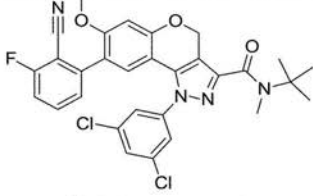
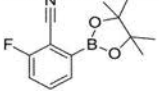
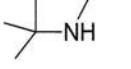
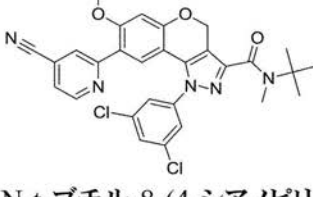
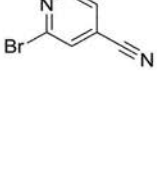
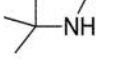
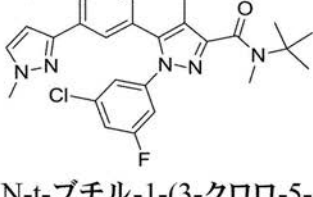
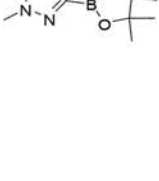
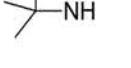
10

20

30

40

【表 3 5】

 N-t-ブチル-8-(2-シアノ-3-フルオロフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 25			m/z: 579 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.64 – 7.48 (m, 3H), 7.42 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(4-シアノピリジン-2-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 26			m/z: 562 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 3H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 27			m/z: 524 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

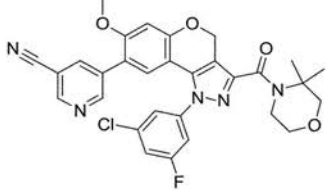
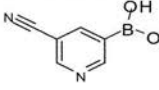
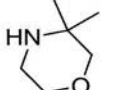
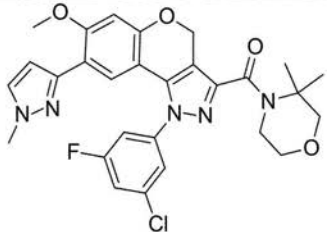
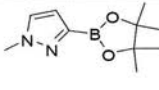
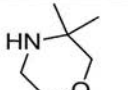
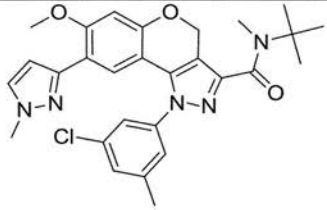
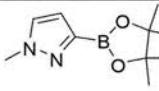
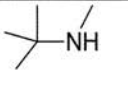
10

20

30

40

【表 3 6】

 5-(1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチノニトリル 化合物 28			m/z: 574 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (dd, <i>J</i> = 22.3, 2.0 Hz, 2H), 7.97 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 (1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタン 化合物 29			m/z: 552 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.84 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-<i>t</i>-ブチル-1-(3-クロロ-5-メチルフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 30			m/z: 520 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.28 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

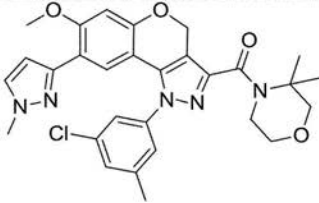
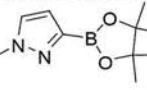
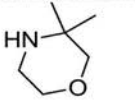
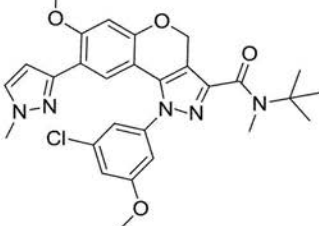
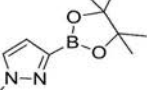
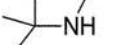
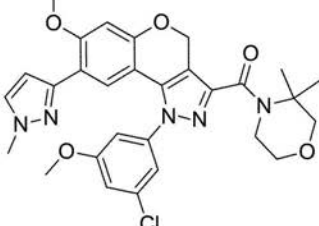
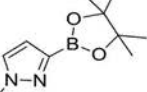
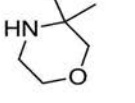
10

20

30

40

【表 3 7】

 (1-(3-クロロ-5-メチルフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 31			m/z: 548 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 -7.27 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.08 (t, <i>J</i>=4.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85-3.84 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).
 N-<i>t</i>-ブチル-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 32			m/z: 536 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.68 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).
 (1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 33			m/z: 564 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 5H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

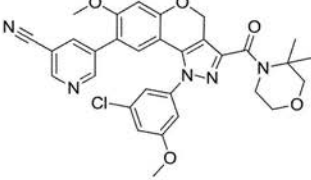
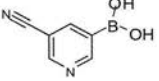
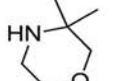
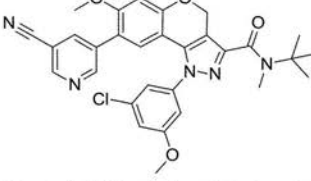
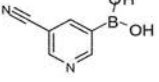
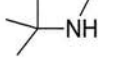
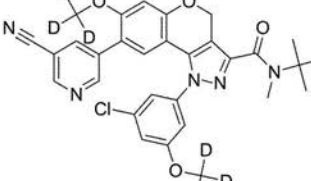
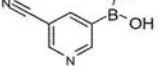
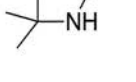
10

20

30

40

【表 3 8】

 5-(1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチノニトリル 化合物 34			m/z: 586 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.91 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-t-ブチル-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-8-(5-シアノピリジン-3-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 35			m/z: 558 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.66 (m, 2H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3-クロロ-5-D₃-メトキシフェニル)-8-(5-シアノピリジン-3-イル)-7-D₃-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 36			m/z: 564 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.75-8.73 (m, 2H), 7.92 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

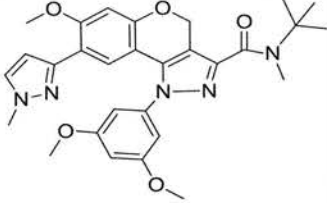
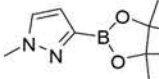
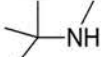
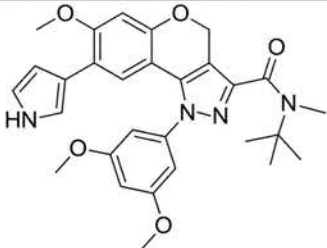
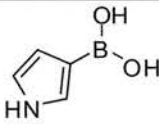
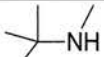
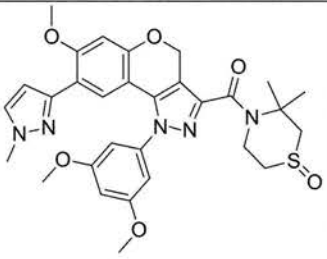
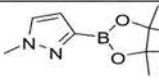
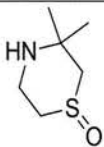
10

20

30

40

【表 3 9】

 N-t-ブチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 37			m/z: 532 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.69(s, 1H), 7.29(d, <i>J</i> =2 Hz, 1H), 6.73(s, 2H), 6.64(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.48(d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 5.48(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 6H), 3.28 (s, 3H), 1.52(s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 38			m/z: 517 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.19 (s, 1 H), 7.16-7.11 (m, 2 H), 6.74-6.71(m, 3 H), 6.63-6.62 (m, 2 H), 6.12-6.10 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H), 3.27 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H).
 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)-(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリノ)メタン 化合物 39			m/z: 592 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 1.58(s, 6H).

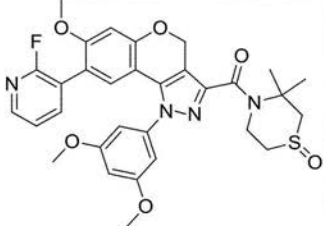
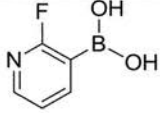
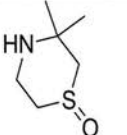
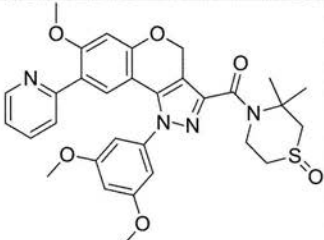
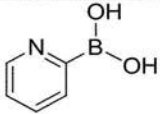
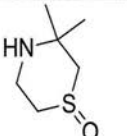
10

20

30

40

【表 4 0】

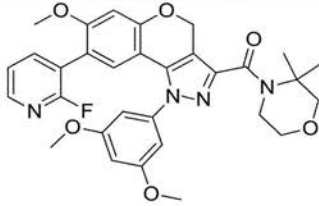
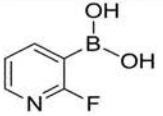
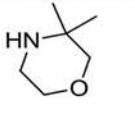
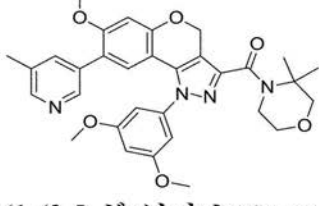
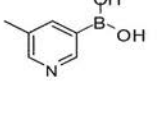
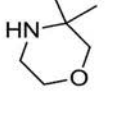
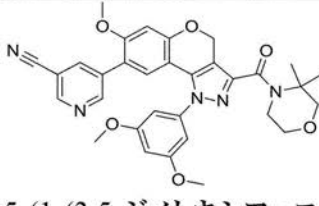
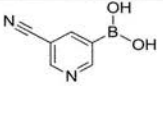
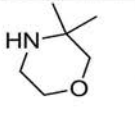
 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリノ)メタノン 化合物 40			m/z: 607 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.64-77.60(m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 6.55 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.58 -4.52 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.80 (s, 9H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 1.58(s, 6H).
 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリノ)メタノン 化合物 41			m/z: 589 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.62-6.20 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.77 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.82(m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

10

20

30

【表 4 1】

 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 42			m/z: 575 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.13 (d, <i>J</i>=4.0 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.16 (t, <i>J</i>=5.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.10 (t, <i>J</i>=1.6 Hz, 2H), 3.84 (t, <i>J</i>=4.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 9H), 3.50 (s, 2H), 1.55 (s, 6H).
 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(5-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 43			m/z: 571 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35-8.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.7 (s, 1H), 6.68 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 2H), 6.60 (t, <i>J</i>=2.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.12 (t, <i>J</i>=4.8 Hz, 2H), 3.86 (t, <i>J</i>=5.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 9H), 3.5 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).
 5-(1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチノニトリル 化合物 44			m/z: 582 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73-8.71 (m, 2H), 7.85-7.84 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.69-6.62 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

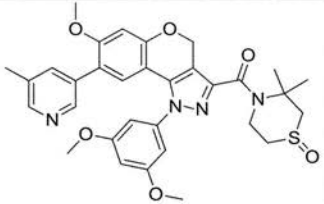
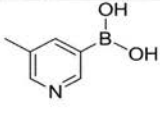
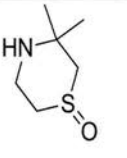
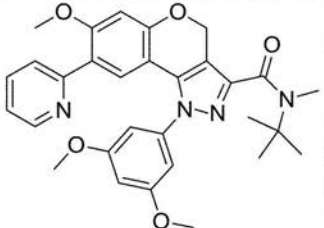
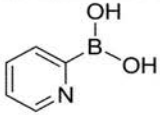
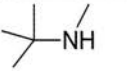
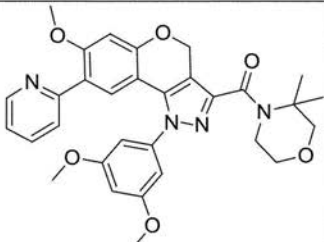
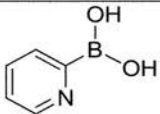
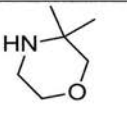
10

20

30

40

【表 4 2】

 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(5-メチルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリノ)メタノン 化合物 45			m/z: 603 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.37-8.32 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70-6.68 (m, 3H), 6.60-6.59 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 9H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.78 (s, 6H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 46			m/z: 529 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52-8.51 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 (1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 47			m/z: 557 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1 H), 7.95-7.90 (m, 1 H), 7.53-7.44 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.70-6.66 (m, 3 H), 6.55 (s, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 3.86-3.79 (m, 12 H), 3.49 (s, 3 H), 1.54 (s, 6 H).

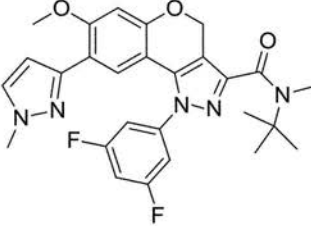
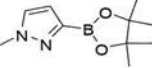
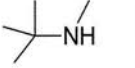
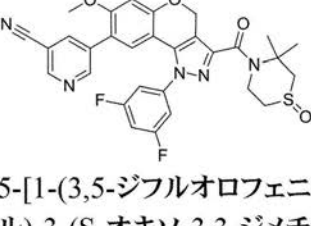
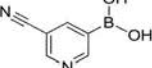
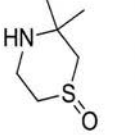
10

20

30

40

【表 4 3】

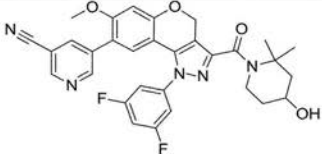
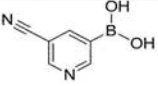
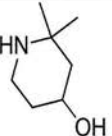
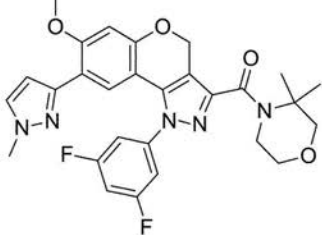
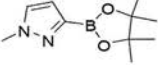
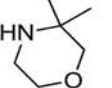
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 48			m/z: 508 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (s, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.18-7.15 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H).
 5-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリノ)-7-メトキシ-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル]ピリジン-3-カルボニトリル 化合物 49			m/z: 590 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.57-4.44 (m, 1H), 4.44-4.27 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

10

20

30

【表 4 4】

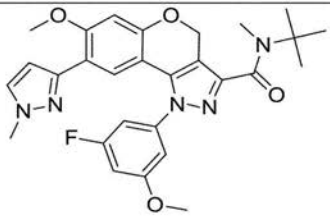
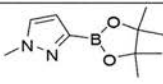
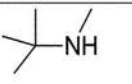
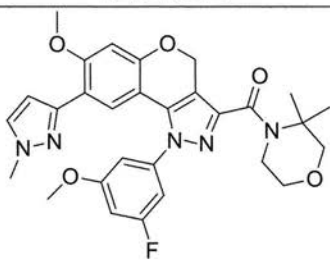
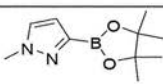
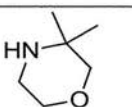
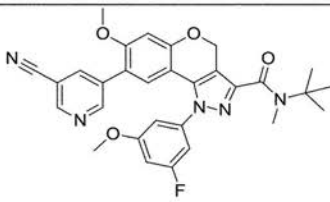
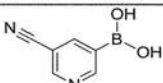
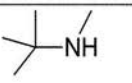
 5-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチノニトリル 化合物 50			m/z: 572 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.55-5.43 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.60 (s, 6H).
 (1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 51			m/z: 536 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

10

20

30

【表 4 5】

 N-t-ブチル-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 52			m/z: 520 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.96- 6.89 (m, 2H), 6.74 (dt, <i>J</i> = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 (3,3-ジメチルモルホリノ)(1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタノン 化合物 53			m/z: 548 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 3.91 – 3.76 (m, 10H), 3.49 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.53 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(5-シアノピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 54			m/z: 542 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 7.90 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 6H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 9H).

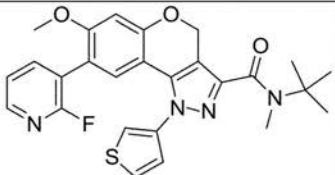
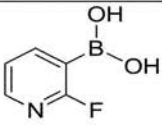
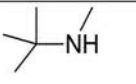
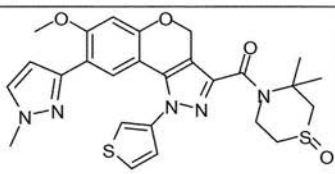
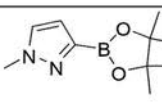
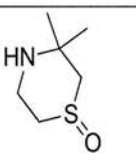
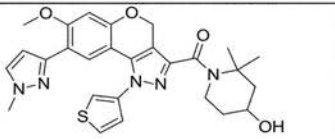
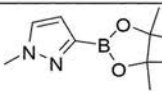
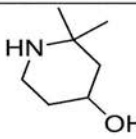
10

20

30

40

【表 4 6】

 N-t-ブチル-8-(2-フルオロ ピリジン-3-イル)-7-メトキシ- N-メチル-1-(チオフェン-3- イル)-1,4-ジヒドロクロメノ [4,3-c]ピラゾール-3-カルボ キサミド 化合物 55			m/z: 493 [M+H] ⁺	
 (1-(チオフェン-3-イル)-7-メ トキシ-8-(1-メチル-1H-ピラ ゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロ クロメノ[4,3-c]ピラゾール- 3-イル)(S-オキソ-3,3-ジメ チルチオモルホリノ)メタノン 化合物 56			m/z: 538 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.56 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).
 (4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル ピペリジン-1-イル)(7-メトキ シ-8-(1-メチル-1H-ピラゾ ール-3-イル)-1-(チオフェン -3-イル)-1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル) メタノン 化合物 57			m/z: 520 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 7.534 (s, 1H), 7.457 (m, 1H), 7.363 (s, 1H), 7.326-7.320 (d, 1H), 7.245 (s, 1H), 6.445-6.440 (s, 1H), 5.517-5.438 (m, 2H), 4.240-4.220 (m, 1H), 4.118-4.07 (t, 1H, J=9.6 Hz), 3.915 (s, 3H), 3.883 (s, 3H), 3.655-3.606 (m, 2H), 2.132 (s, 1H), 2.050 (s, 1H), 1.886-1.756 (m, 2H), 1.704 (s, 3H), 1.525 (s, 3H).

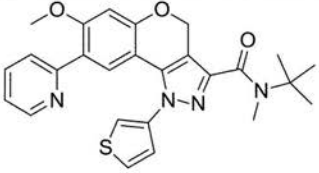
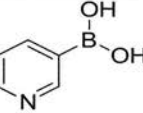
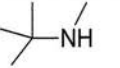
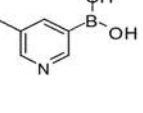
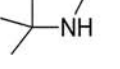
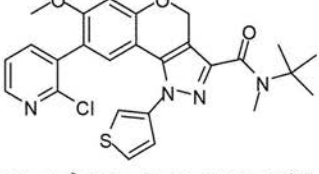
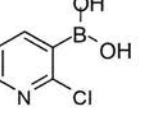
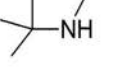
10

20

30

40

【表 4 7】

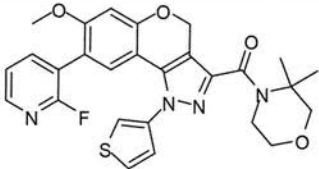
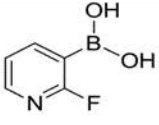
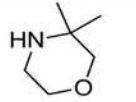
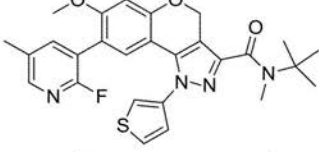
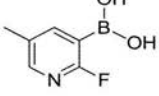
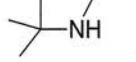
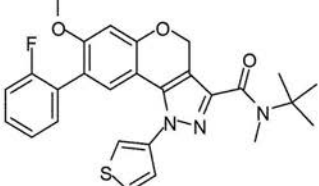
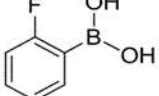
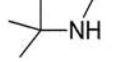
 N-t-ブチル-7-メトキシ-N-メチル-8-(ピリジン-2-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 58			m/z: 475 [M+H] ⁺	
 N-t-ブチル-7-メトキシ-N-メチル-8-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 59			m/z: 489 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (s, 2H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(2-クロロピリジン-3-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 60			m/z: 509 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

10

20

30

【表 4 8】

 (3,3-ジメチルモルホリノ)(8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-7-メトキシ-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタノン 化合物 61			m/z: 521 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.133(s, 1H), 7.667-7.632 (m, 1H), 7.488-7.424 (m, 2H), 7.210-7.194 (m, 2H), 6.789-6.787(d, 1H, J=0.8 Hz), 6.684 (s, 1H), 5.517 (s, 2H), 4.104-4.078 (t, 2H), 3.859-3.832 (t, 2H), 3.794 (s, 3H), 3.483 (s, 2H), 1.529 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 62			m/z: 507 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.0, 3.3 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 63			m/z: 492 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, J = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.01 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

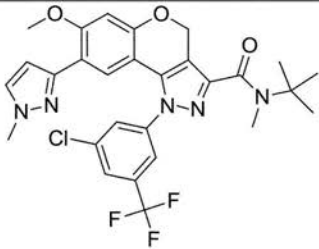
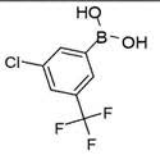
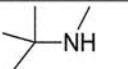
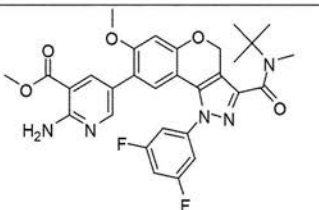
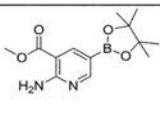
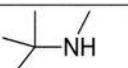
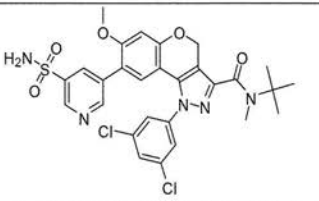
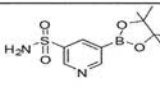
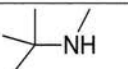
10

20

30

40

【表 4 9】

 N-t-ブチル-1-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 64			m/z: 574 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).
 メチル 2-アミノ-5-(3-(t-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチネート 化合物 65			m/z: 578 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dt, <i>J</i> = 17.7, 8.8 Hz, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(5-スルファモイルピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 66			m/z: 616 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

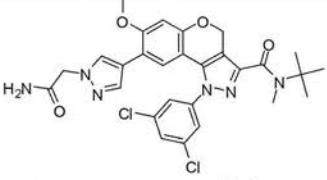
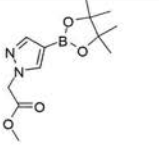
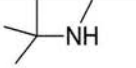
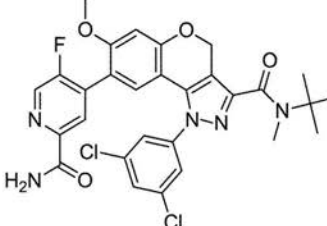
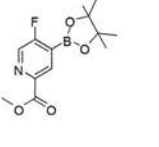
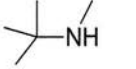
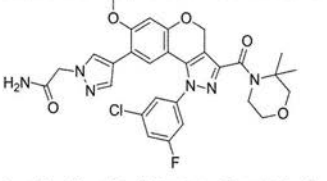
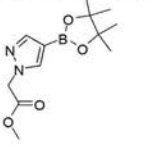
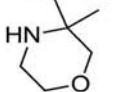
10

20

30

40

【表 5 0】

 8-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 67			m/z: 583 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.79 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(2-カルバモイル-5-フルオロピリジン-4-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 68			m/z: 598 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.51 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 2-(4-(1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド 化合物 69			m/z: 595 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

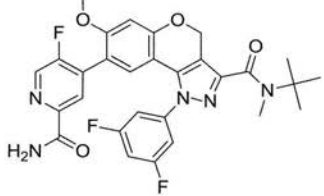
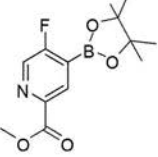
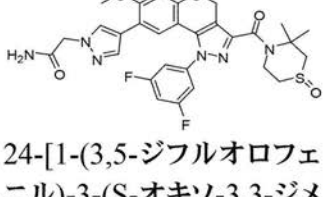
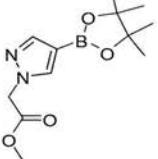
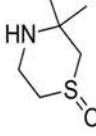
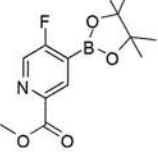
10

20

30

40

【表 5 1】

 N-t-ブチル-8-(2-カルバモイル-5-フルオロピリジン-4-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 70			m/z: 566 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 24-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(S-オキソ-3,3-ジメチルチオモルホリノ)-7-メトキシ-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル]-(1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド 化合物 71			m/z: 611 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.57-4.30 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.60 (s, 6H).
 4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-5-フルオロピコリンアミド 化合物 72			m/z: 594 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

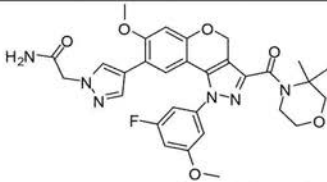
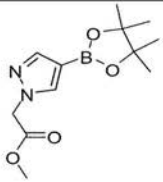
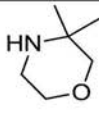
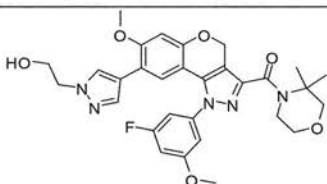
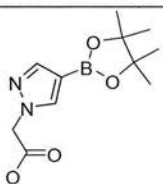
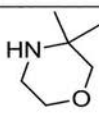
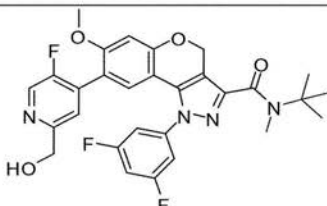
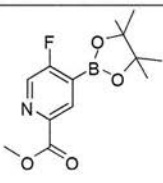
10

20

30

40

【表 5 2】

 2-(4-(3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド 化合物 73			m/z: 591 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.48 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 (3,3-ジメチルモルホリノ)(1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタンオン 化合物 74			m/z: 578 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 4.00 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-<i>t</i>-ブチル-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 75			m/z: 553 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

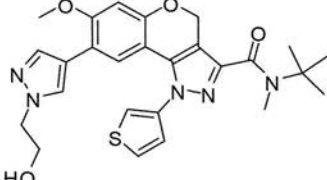
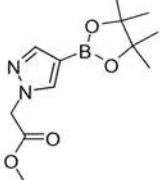
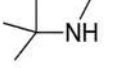
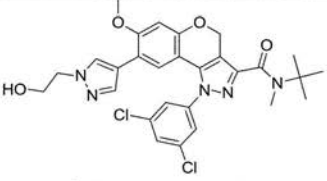
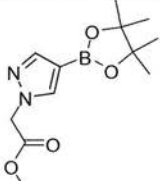
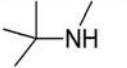
10

20

30

40

【表 5 3】

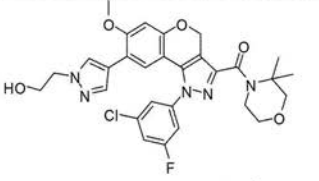
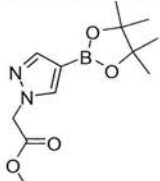
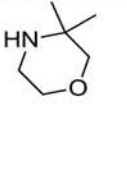
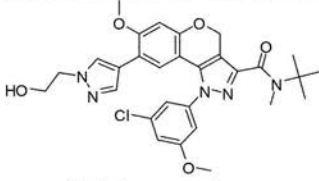
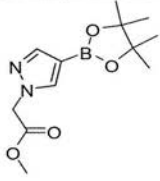
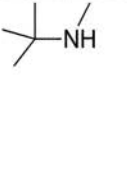
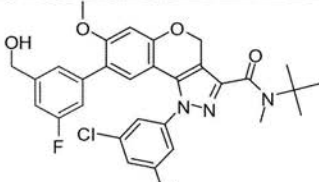
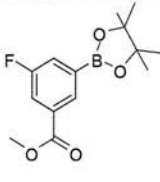
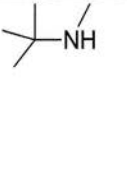
 N-t-ブチル-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 76			m/z: 508 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 77			m/z: 570 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.02-4.01 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

20

30

【表 5 4】

 (1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタノン 化合物 78			m/z: 582 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.32 – 4.15 (m, 2H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 13.3, 8.0 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.79 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-t-ブチル-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-8-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 79			m/z: 566 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 80			m/z: 584 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.10- 7.02 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

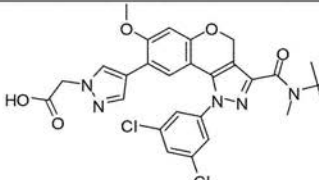
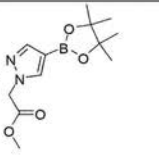
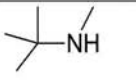
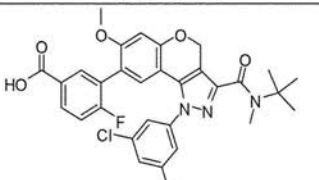
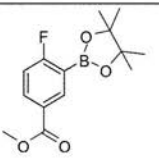
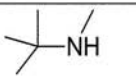
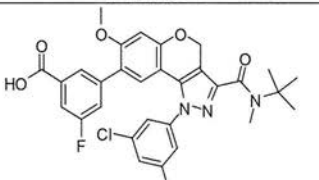
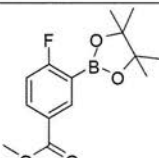
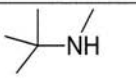
10

20

30

40

【表 5 5】

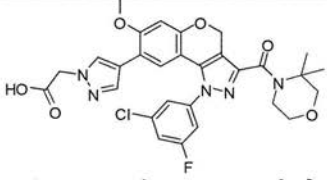
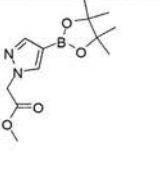
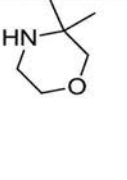
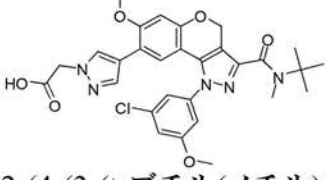
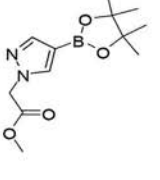
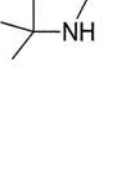
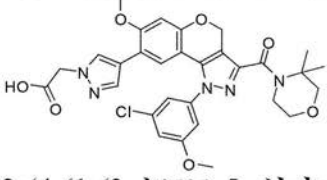
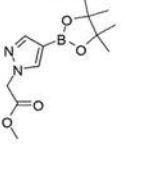
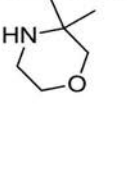
 2-(4-(3-(<i>t</i>-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 81			m/z: 584 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97-7.96 (m, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).
 3-(3-(<i>t</i>-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-8-イル)-4-フルオロ安息香酸 化合物 82			m/z: 598 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98-7.95 (m, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.14 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).
 3-(3-(<i>t</i>-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-8-イル)-5-フルオロ安息香酸 化合物 83			m/z: 598 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71-7.69 (m, 4H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

10

20

30

【表 5 6】

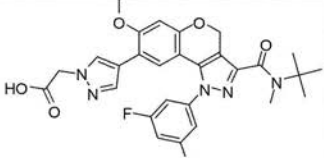
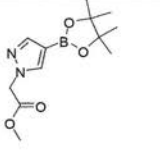
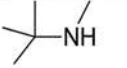
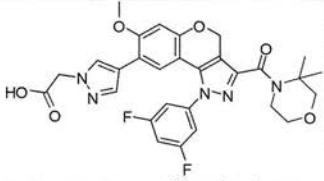
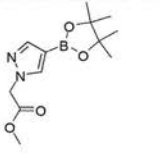
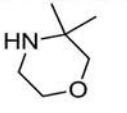
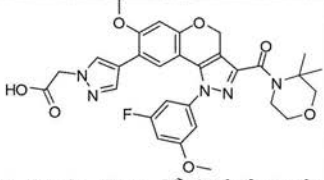
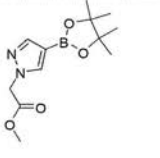
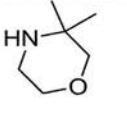
 2-(4-(1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 84			m/z: 596 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.49-7.42(m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 2-(4-(3-(t-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 85			m/z: 580 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.2 (s, 9H).
 2-(4-(1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 86			m/z: 608 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17-7.00 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.95-3.74 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H)

10

20

30

【表 5 7】

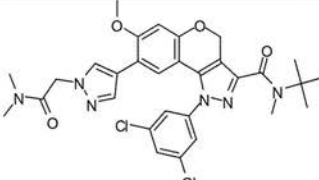
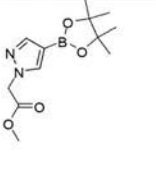
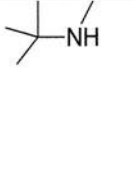
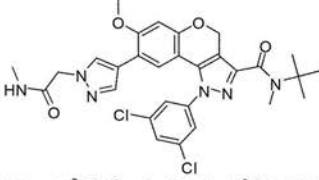
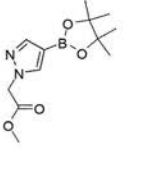
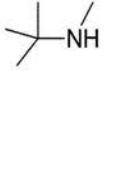
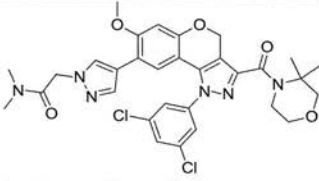
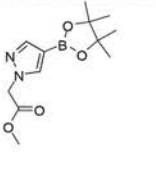
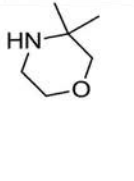
 2-(4-(3-(<i>t</i>-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 87			m/z: 552 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.13 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.62-6.60 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 2-(4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 88			m/z: 580 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).
 2-(4-(3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 化合物 89			m/z: 592 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.89-6.73 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.49 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

10

20

30

【表 5 8】

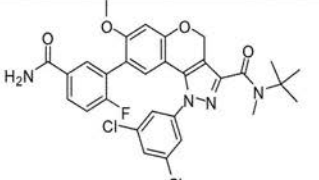
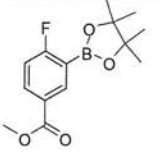
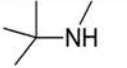
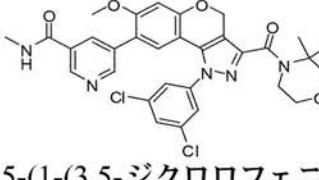
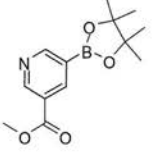
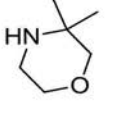
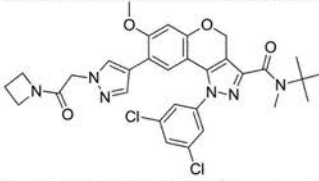
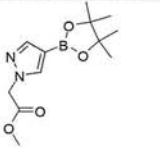
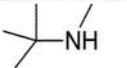
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 90			m/z: 611 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 91			m/z: 597 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H).
 2-(4-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド 化合物 92			m/z: 639 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

10

20

30

【表 5 9】

 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 93			m/z: 597 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.50 (d, J = 17.4 Hz, 9H).
 5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-N-メチルニコチンアミド 化合物 94			m/z: 622 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 3.06 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H).
 8-(1-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 95			m/z: 623 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

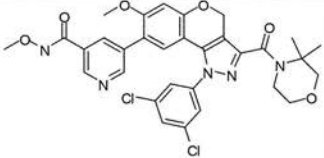
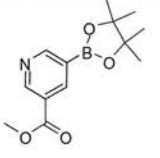
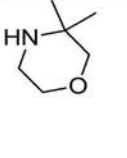
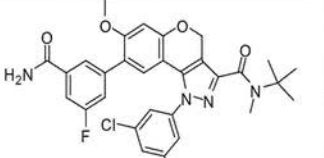
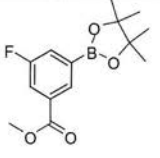
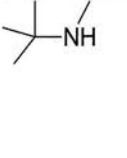
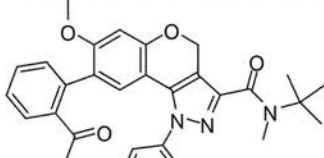
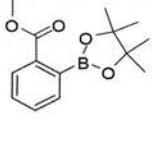
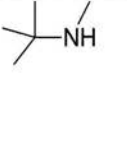
10

20

30

40

【表 6 0】

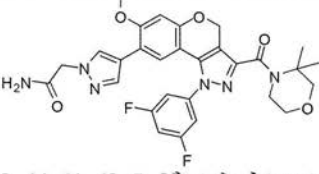
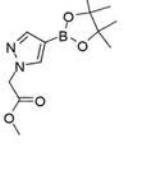
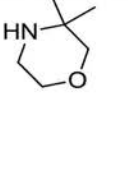
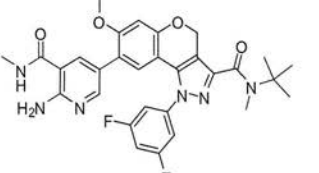
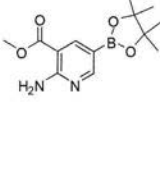
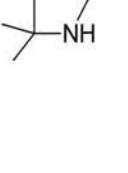
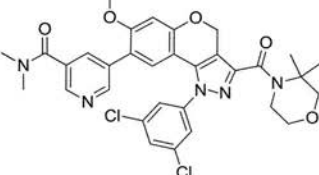
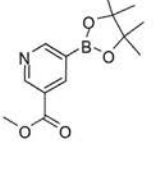
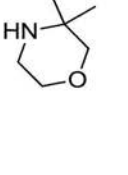
 5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-N-メトキシニコチンアミド 化合物 96			m/z: 638 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.81 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(3-カルバモイル-5-フルオロフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 97			m/z: 597 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(2-カルバモイルフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 98			m/z: 579 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.49 (d, <i>J</i> = 28.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

10

20

30

【表 6 1】

 2-(4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド 化合物 99			m/z: 579 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 8-(6-アミノ-5-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)-N-<i>t</i>-ブチル-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 100			m/z: 577 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.93 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H).
 5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-N,N-ジメチルニコチンアミド 化合物 101			m/z: 636 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.74 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

10

20

30

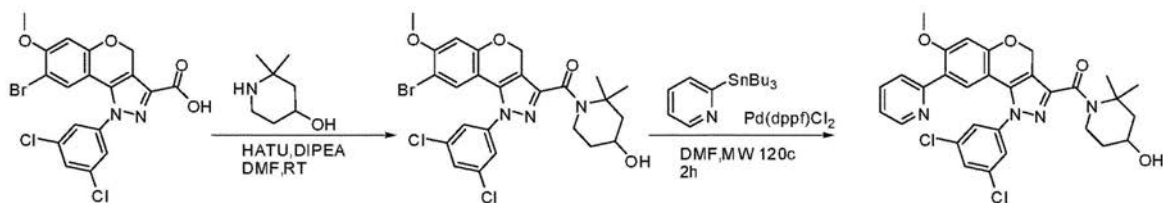
40

【 0 2 8 8 】

実施例 3 : (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) (4 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) メタノン (化合物 1 0 2)

【化 4 2】

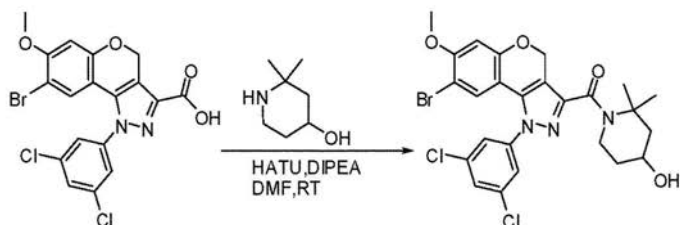
スキーム 2



ステップ 1：(8 - ブロモ - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - イル)(4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メタノンの合成

10

【化 4 3】



20

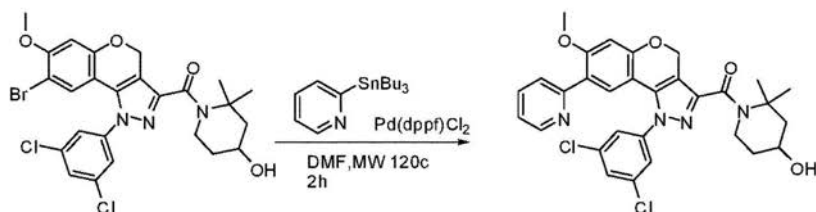
8 - ブロモ - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - カルボン酸 (500 mg、1.07 mmol) の DMF (20 mL) 中の溶液に、2, 2 - ジメチルピペリジン - 4 - オール (166 mg、1.28 mmol)、HATU (407 mg、1.07 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.57 mL、3.21 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム (10 mL、10%) で失活させ、EtOAcで抽出した (2 × 50 mL)。組み合わせた有機層を塩水 (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶剤を減圧下で除去し；粗生成物を、PETエーテルおよび酢酸エチル (5 : 1) を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (500 mg、80%) を白色の固体として得た。

30

【0289】

ステップ 2：(1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - イル)(4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メタノン (化合物 102) の合成

【化 4 4】



40

(8 - ブロモ - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - イル)(4 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メタノン (200 mg、0.35 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、2 - (トリブチルスタニル)ピリジン (193 mg、0.53 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (29 mg、0.07 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。この反応を 120 °C で2時間、マイクロ波で処理した。LCMSにより、反応は完了していることが示された。混合物を分取HPLCにより精製して、所望の化合物 (3

50

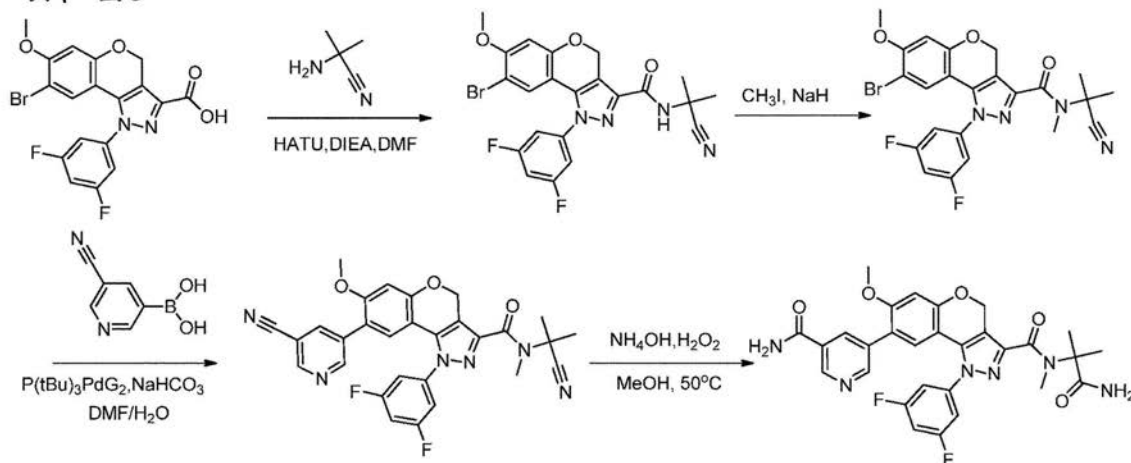
0 mg、15%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (d, 1H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.54 (q, J = 13.8 Hz, 2H), 4.23 ~ 4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 ~ 3.59 (m, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 13.5, 4.9 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 24.2, 10.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

【0290】

実施例4. N-(1-アミノ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物104)

【化45】

スキーム3



ステップ1: 8-ブロモ-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド

8-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボン酸(100 mg、0.229 mmol)、HATU 910 mg、0.275 mmol)、2-アミノ-2-メチルプロパニトリル(29 mg、0.344 mmol)およびDIEA(89 mg、0.687 mmol)のDMF(4 mL)中の混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、この混合物をCombiflash(移動相:アセトニトリル/水(10 mM NH₄HCO₃))により精製して、8-ブロモ-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(95 mg、82%)を得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 503.0.

【0291】

ステップ2: 8-ブロモ-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド

0 で、8-ブロモ-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(95 mg、0.19 mmol)のDMF(4 mL)中の溶液に、NaH(31 mg、0.76 mmol)およびCH₃I(54 mg、0.38 mmol)を添加した。混合物を室温、N₂雰囲気下で2時間撹拌し、飽和NH₄Clにより失活させ

、C o m b i - F l a s h (移動相：アセトニトリル/水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃))
により精製して、8 - ブロモ - N - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 -
ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3
- c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (7 0 m g 、 7 1 . 4 %) を白色の固体として得
た。L C M S m / z [M + H] ⁺ 5 1 6 . 8 .

【 0 2 9 2 】

ステップ 3 : N - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 8 - (5 - シアノピリジン - 3 -
イル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジ
ヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 0 5)

8 - ブロモ - N - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェ
ニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾー
ル - 3 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l) 、 5 - シアノピリジン - 3 -
イルボロン酸 (4 0 m g 、 0 . 2 7 2 m m o l) 、 P (t B u) ₃ P d G ₂ (7 m g 、 0
・ 0 1 3 6 m m o l) および N a H C O ₃ (3 4 m g 、 0 . 4 0 8 m m o l) の D M F (3 m l)
および水 (0 . 6 m l) 中の混合物を、1 2 0 でマイクロ波により 1 時間加熱
した。次いで、この混合物を分取 H P L C により精製して、N - (2 - シアノプロパン -
2 - イル) - 8 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニ
ル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール
- 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 4 1 %) を白色の固体として得た。L C M S m / z
[M + H] ⁺ 5 4 1 . 0 . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 5 (d , 1 H , J = 1 . 6 H z) , 8 . 6 5 (d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 9 6 (t , 1
H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 1 7 ~ 7 . 1 4 (m , 2 H) , 7 . 0 4 ~ 6 . 9 9 (m , 1
H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , 6 . 7 5 (s , 1 H) , 5 . 5 8 (s , 2 H) , 3 . 8 6
(s , 3 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 1 . 8 4 (s , 6 H) .

【 0 2 9 3 】

ステップ 4 : N - (1 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 8 - (5 -
カルバモイルピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - メ
トキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボ
キサミド (化合物 1 0 4)

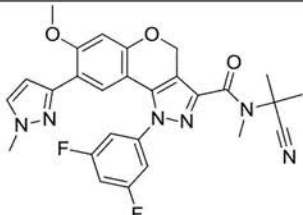
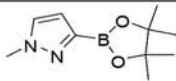
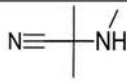
N - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 8 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1
- (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロ
メノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l)
、N H ₄ O H (0 . 5 m l) および H ₂ O ₂ (0 . 5 m l) の M e O H (2 m l) 中の混
合物を 5 0 で 2 時間撹拌した。次いで、この混合物を分取 H P L C により精製して、N
- (1 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 8 - (5 - カルバモイ
ルピリジン - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メ
チル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (1 2
m g 、 5 6 %) を白色の固体として得た。L C M S m / z [M + H] ⁺ 5 7 7 . 0 .
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 5 (d , 1 H , J = 1 . 6 H z) , 8 . 6 5 (d , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 7 . 9 6 (t , 1 H , J = 2 . 0 H z) , 7 .
1 6 8 ~ 7 . 1 4 5 (m , 2 H) , 7 . 0 4 ~ 6 . 9 9 (m , 1 H) , 6 . 8 6 (s , 1
H) , 6 . 7 5 (s , 1 H) , 5 . 5 8 (s , 2 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 3 . 4 7
(s , 3 H) , 1 . 8 4 (s , 6 H) .

【 0 2 9 4 】

以下の化合物を、スキーム 3 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【 0 2 9 5 】

【表 6 2】

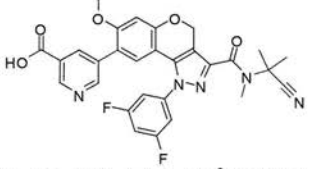
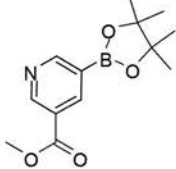
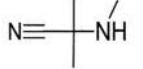
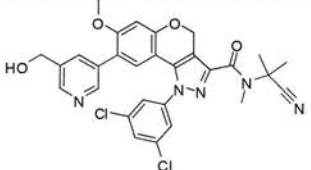
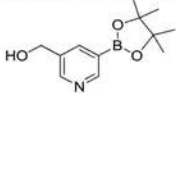
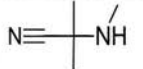
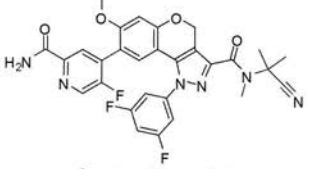
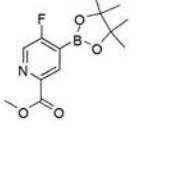
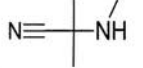
化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 106			m/z: 519 [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 22.6 Hz, 6H), 3.46 (s, 3H), 1.83 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).

10

20

【 0 2 9 6 】

【表 6 3】

 5-(3-((2-シアノプロパン-2-イル)(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチン酸 化合物 107			m/z: 560 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.158-9.153 (d, 1H, <i>J</i>=2.0 Hz), 8.764-8.758 (d, 1H, <i>J</i>=2.4 Hz), 8.265-8.260 (d, 1H, <i>J</i>=2.0 Hz), 7.163-7.146 (m, 2H), 7.034-6.981 (m, 1H), 6.877 (s, 1H), 6.748 (s, 1H), 5.572 (s, 2H), 3.853 (s, 3H), 3.468 (s, 3H), 1.814 (s, 6H).
 N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 108			m/z: 578 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.8 Hz, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).
 8-(2-カルバモイル-5-フルオロピリジン-4-イル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 109			m/z: 577 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.0, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.54 (d, <i>J</i>=4.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).

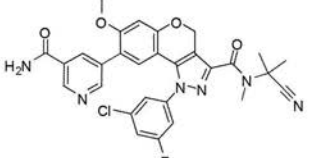
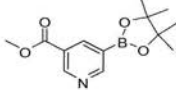
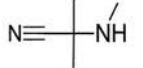
10

20

30

40

【表 6 4】

 8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 110			m/z: 575 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).
---	---	---	---	---

10

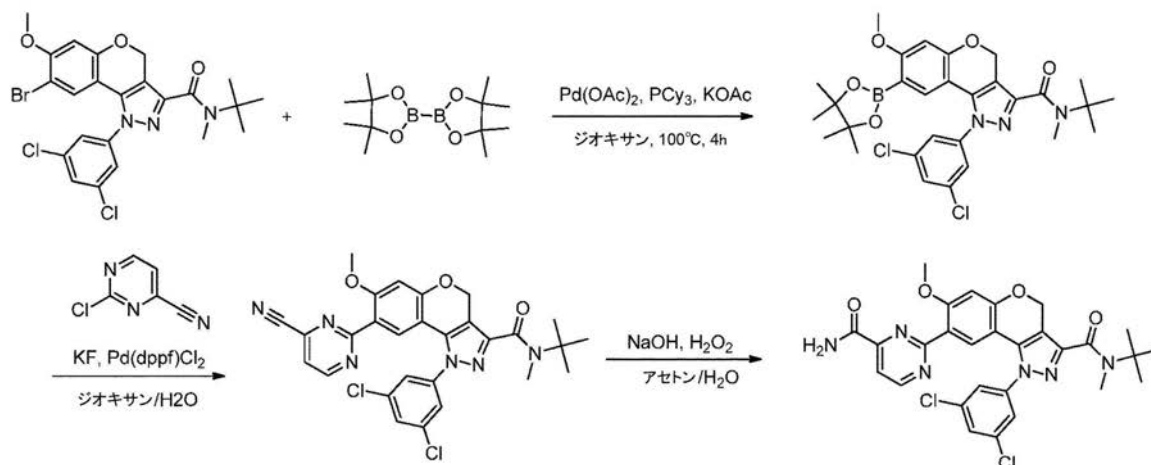
【0298】

実施例 5 . N - t - ブチル - 8 - (4 - カルバモイルピリミジン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 1 1)

20

【化 4 6】

スキーム 4



30

ステップ 1 : N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

8 - ブロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (100 mg、0.19 mmol) のジオキサン (3 mL) 中の溶液に、Pd (OAc)₂ (9 mg、0.04 mmol)、PCy₃ (11 mg、0.04 mmol) および KOAc (56 mg、0.57 mmol) を添加した。混合物を 100 で 4 時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮した。残渣を Combi - Flash (移動相 : アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (30 mg、27%) を黄色の固体として得た

50

。

【0299】

ステップ2：N - t - ブチル - 8 - (4 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (20 mg、0 . 03 mmol) のジオキサン (1 . 5 mL) および水 (0 . 3 mL) 中の溶液に、2 - クロロピリミジン - 4 - カルボニトリル (10 mg、0 . 06 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (3 mg、0 . 003 mmol) およびKF (3 mg、0 . 06 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。混合物を90 で2時間、MW条件下で撹拌した。次いで、この混合物を、Combi - Flash (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄ HCO₃)) により直接精製して、N - t - ブチル - 8 - (4 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (12 mg、75 %) を白色の固体として得た。LCMS：m / z = 563 (M + H) .

10

【0300】

ステップ3：N - t - ブチル - 8 - (4 - カルバモイルピリミジン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 111)

20

N - t - ブチル - 8 - (4 - シアノピリミジン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミドのアセトン / H₂O (2 mL / 0 . 4 mL) 中の溶液に、NaOH (4 mg、0 . 1 mmol) およびH₂O₂ (0 . 5 mL、30 %) を添加した。混合物を40 で3時間加熱した。溶剤を除去し、粗生成物を、Combi - Flash (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄ HCO₃)) により精製して、N - t - ブチル - 8 - (4 - カルバモイルピリミジン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (5 mg、45 %) を白色の固体として得た。LCMS m / z = 581 [M + H]⁺ . ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8 . 98 (d , J = 4 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 92 (d , J = 4 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 71 (s , 1 H) , 7 . 53 ~ 7 . 49 (m , 3 H) , 7 . 47 (t , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 75 (s , 1 H) , 5 . 68 (s , 1 H) , 5 . 53 (s , 2 H) , 3 . 90 (s , 3 H) , 3 . 27 (s , 3 H) , 1 . 52 (s , 9 H) .

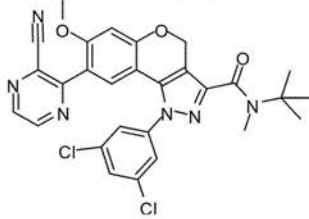
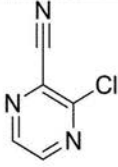
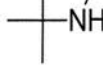
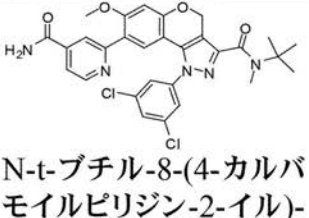
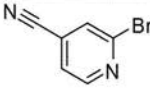
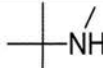
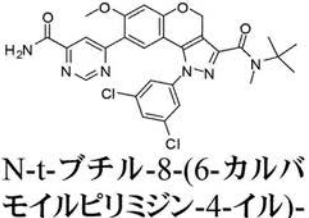
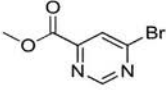
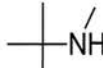
30

【0301】

以下の化合物を、スキーム4に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【0302】

【表 6 5】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 N-t-ブチル-8-(3-シアノ ピラジン-2-イル)-1-(3,5- ジクロロフェニル)-7-メト キシ-N-メチル-1,4-ジヒド ロクロメノ[4,3-c]ピラゾ ール-3-カルボキサミド 化合物 112			m/z: 563 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(4-カルバ モイルピリジン-2-イル)- 1-(3,5-ジクロロフェニ ル)-7-メトキシ-N-メチル- 1,4-ジヒドロクロメノ[4,3- c]ピラゾール-3-カルボキ サミド 化合物 113			m/z: 580 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.87 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(6-カルバ モイルピリミジン-4-イル)- 1-(3,5-ジクロロフェニ ル)-7-メトキシ-N-メチル- 1,4-ジヒドロクロメノ[4,3- c]ピラゾール-3-カルボキ サミド 化合物 114			m/z: 581 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

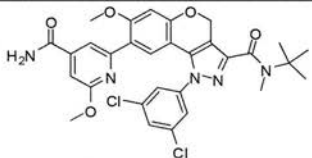
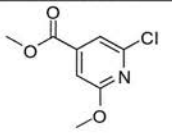
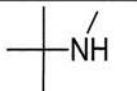
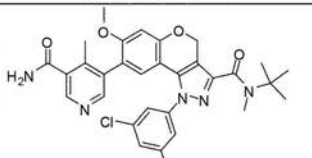
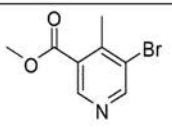
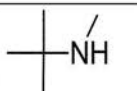
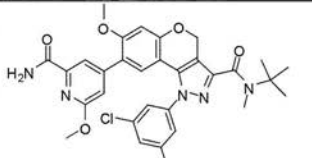
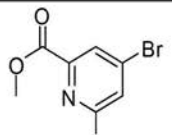
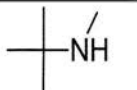
10

20

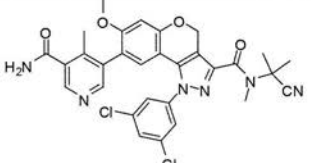
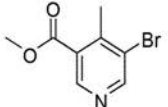
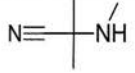
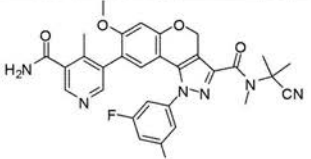
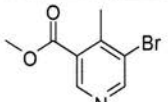
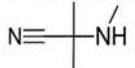
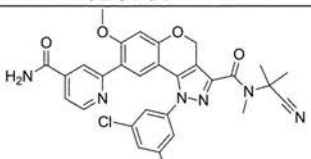
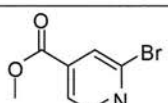
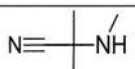
30

40

【表 6 6】

 N-t-ブチル-8-(4-カルバモイル-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 115			m/z: 610 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 116			m/z: 594 [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 5.51-5.44 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(2-カルバモイル-6-メトキシピリジン-4-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 117			m/z: 610 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

【表 6 7】

 8-(5-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 118			m/z: 605 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 6.71 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 5.62-5.48 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).
 8-(5-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 119			m/z: 573 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 5.88 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 5.55 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).
 8-(4-カルバモイルピリジン-2-イル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 120			m/z: 591 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 19.5 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

10

20

30

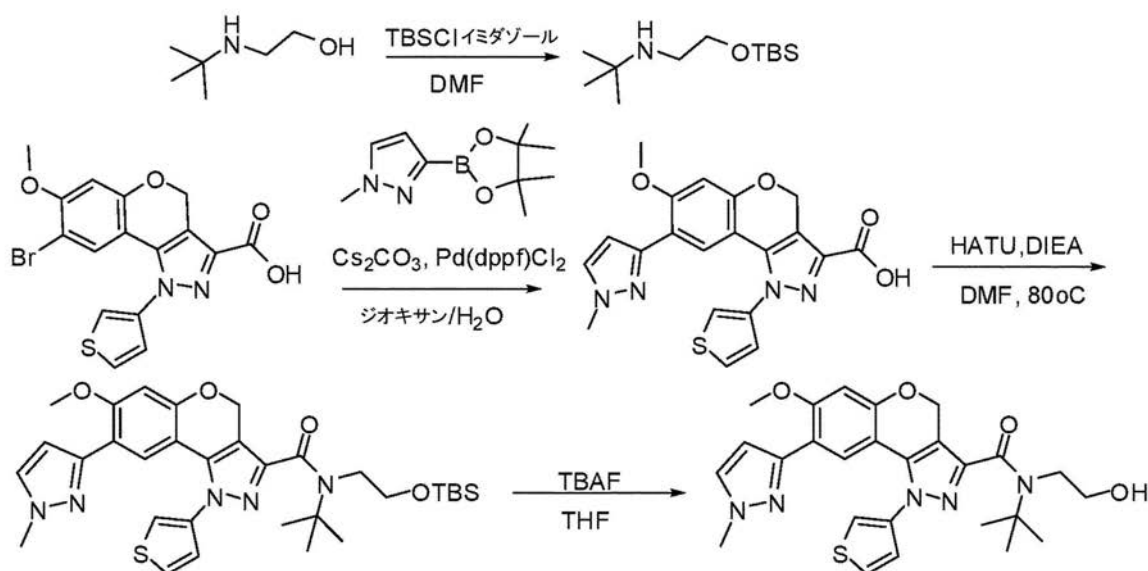
40

【 0 3 0 5 】

実施例 6 . N - t - ブチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 2 1)

【化 4 7】

スキーム 5



10

ステップ 1：N - (2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン

20

2 - (t - ブチルアミノ) エタノール (500 mg、4.27 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、イミダゾール (581 mg、8.54 mmol) および TBSCl (962 mg、63.41 mmol) を 0 で添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、この混合物を EtOAc (100 mL) で抽出し、水 (20 mL × 4) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。有機相を濃縮して、N - (2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (770 mg、78%) を無色の油として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ 232.2.

【 0306】

ステップ 2：7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1,4 - ジヒドロクロメノ [4,3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

30

8 - ブロモ - 7 - メトキシ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1,4 - ジヒドロクロメノ [4,3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (100 mg、0.25 mmol) のジオキササン / H₂O (5 / 1、2 mL) 中の溶液に、1 - メチル - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (104 mg、0.50 mmol)、PdCl₂ (dppf) (36.6 mg、0.05 mmol) および Cs₂CO₃ (161 mg、0.50 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 で 1 時間、MW 条件下で撹拌した。次いで、反応混合物をセライトを通してろ過し、DCM (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し；粗生成物を HPLC (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により精製して、所望の化合物 (100 mg、90%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS m/z = 409 [M + H]⁺

40

【 0307】

ステップ 3：N - t - ブチル - N - (2 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル) - 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1,4 - ジヒドロクロメノ [4,3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1,4 - ジヒドロクロメノ [4,3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (50 mg、0.123 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、N - (2 - (t - ブチ

50

ルジメチルシリルオキシ)エチル)-2-メチルプロパン-2-アミン(57mg、0.246mmol)、DIEA(48mg、0.369mmol)およびHATU(70mg、0.185mmol)を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌し、次いで、Combiflash(移動相:アセトニトリル/水(10mM NH₄HCO₃))により直接精製して、N-t-ブチル-N-(2-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(20mg、26%)を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 622.

【0308】

ステップ4: N-t-ブチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物121)

N-t-ブチル-N-(2-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(20mg、0.032mmol)のTHF(1mL)中の溶液に、TBAF(25mg、0.096mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、この混合物を、Combiflash(移動相:アセトニトリル/水(10mM NH₄HCO₃))により直接精製して、N-t-ブチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(3mg、19%)を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 507.9. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.54~7.53(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.49~7.47(m, 1H), 7.30(d, J=2Hz, 1H), 7.25~7.23(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.51(d, J=2Hz, 1H), 5.47(s, 2H), 3.92~3.90(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.83~3.82(m, 2H), 1.57(s, 9H).

【0309】

以下の化合物を、スキーム5に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

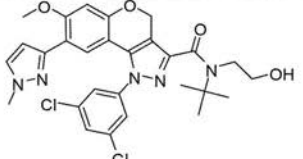
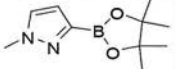
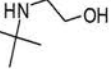
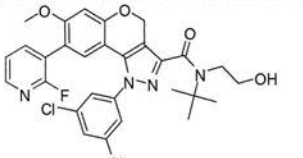
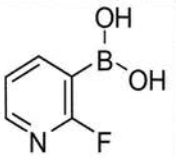
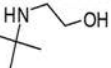
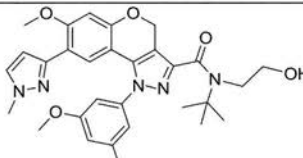
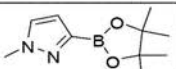
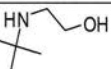
【0310】

10

20

30

【表 6 8】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 122			m/z: 570 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 123			m/z: 585 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 3H), 7.19 (ddd, <i>J</i> = 7.0, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.98 – 3.85 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 5H), 1.56 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 124			m/z: 562 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 7.66 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.63 (s, 2H), 6.58 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.86-3.73 (m, 16 H), 1.51 (s, 9 H).

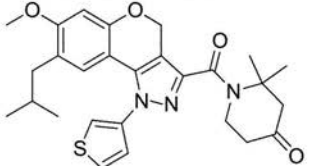
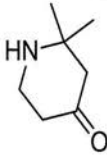
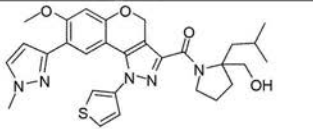
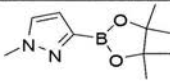
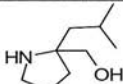
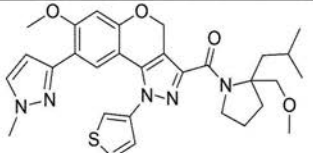
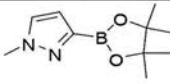
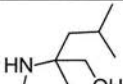
10

20

30

40

【表 6 9】

 1-(8-イソブチル-7-メトキシ-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボニル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-オン 化合物 125			m/z: 494 [M+H]⁺	
 (2-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチルピロリジン-1-イル)(7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタノン 化合物 126			m/z: 548 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-6.65 (m, 7 H), 6.64 (s, 1 H), 6.49 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.32-4.25 (m, 1 H), 4.07-4.00 (m, 1 H), 3.88-3.87 (m, 6 H), 3.80 (s, 2 H), 2.17-1.65 (m, 7 H), 1.15-0.98 (m, 6 H).
 (2-イソブチル-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)(7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタノン 化合物 127			m/z: 562 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.52 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47-7.45 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.50 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 5.60-5.52 (m, 2 H), 4.15-4.08 (m, 2 H), 4.02 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 2.05-1.90 (m, 7 H), 1.05 (m, 6 H).

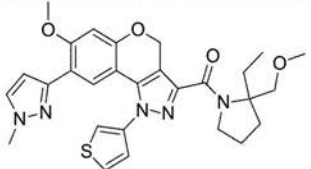
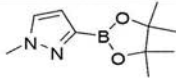
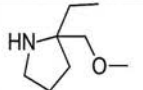
10

20

30

40

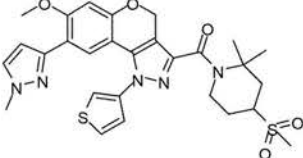
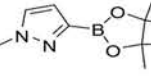
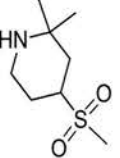
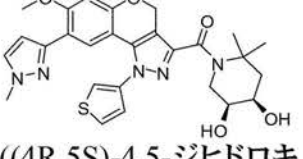
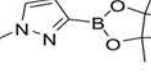
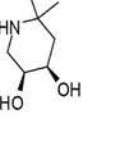
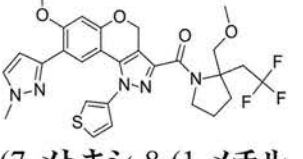
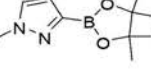
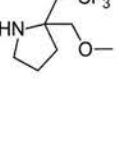
【表 7 0】

 (2-エチル-2-(メトキシメ チル)ピロリジン-1-イ ル)(7-メトキシ-8-(1-メチ ル-1H-ピラゾール-3-イ ル)-1-(チオフェン-3-イ ル)-1,4-ジヒドロクロメノ [4,3-c]ピラゾール-3-イ ル)メタノール 化合物 128			m/z: 534 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, <i>J</i> = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.62-5.51 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.34-2.16 (m, 1H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 1.94-1.71 (m, 4H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
---	---	---	---------------------------------------	---

10

20

【表 7 1】

 (2,2-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-イル)(7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタノン 化合物 129			m/z: 582 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.55 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.38 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).
 ((4R,5S)-4,5-ジヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-イル)(7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)メタノン 化合物 130			m/z: 536 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.55 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (d, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.45 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).
 (7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(チオフェン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(2-(メトキシメチル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-1-イル)メタノン 化合物 131			m/z: 588 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.541-7.455 (m, 3H), 7.298-7.254 (m, 2H), 6.638 (s, 1H), 6.510-6.505 (d, 1H), 5.544 (s, 2H), 4.129-4.087 (m, 2H), 3.871 (s, 3H), 3.860 (s, 3H), 3.827-3.821 (d, 2H), 3.365 (s, 3H), 3.290-3.213 (m, 1H), 2.890-2.761 (m, 1H), 2.294-2.173 (m, 2H), 1.933-1.879 (m, 2H).

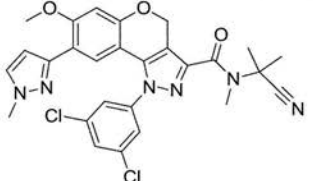
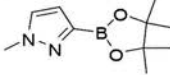
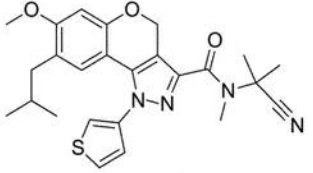
10

20

30

40

【表 7 2】

 N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 132			m/z: 551 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.611 (s, 1H), 7.535-7.529 (d, 2H, J=2.4 Hz), 7.513-7.507 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.312-7.306 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.663 (s, 1H), 6.561-6.556 (d, 1H, J=2.0 Hz), 5.526 (s, 2H), 3.884 (s, 3H), 3.866 (s, 3H), 3.460 (s, 3H), 1.828 (s, 6H).
 N-(2-シアノプロパン-2-イル)-8-イソブチル-7-メトキシ-N-メチル-1-(チオフエン-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 133			m/z: 465 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.498-7.460 (m, 2H), 7.223-7.207 (1H), 6.543 (s, 1H), 6.511 (s, 1H), 5.479 (s, 2H), 3.779 (s, 3H), 3.450 (s, 3H), 2.218-2.201 (d, 2H), 1.828 (s, 6H), 1.726 -1.659 (m, 1H), 0.792 (s, 3H), 0.775 (s, 3H).

10

20

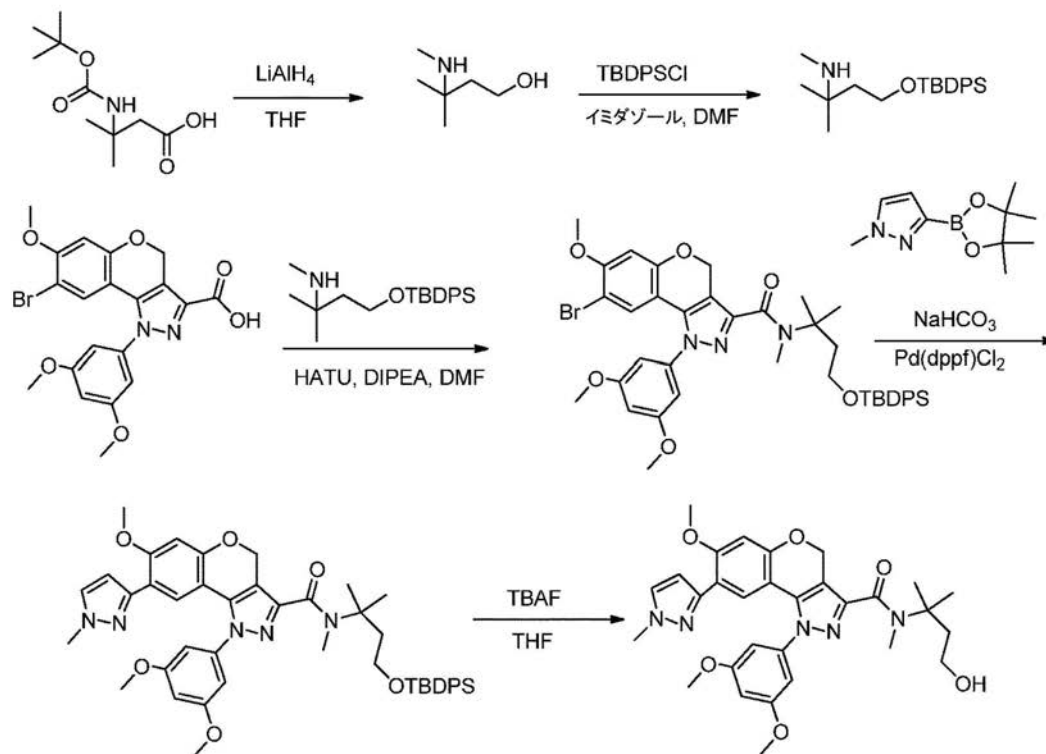
30

【 0 3 1 5 】

実施例 7 . 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - N - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 3 4)

【化 4 8】

スキーム6



10

20

ステップ 1 : 3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) ブタン - 1 - オール

3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (434 mg、2.0 mmol) および LiAlH_4 (10 mL、10 mmol、THF 中に 1 mol/L) の THF (10 mL) 中の混合物を、60 で、 N_2 雰囲気下に一晚加熱した。室温に冷却した後、水 (4 mL) を添加し、続いて、15% NaOH (1 mL aq) を添加した。次いで、混合物を DCM : MeOH 10 : 1 (20 mL $\times$ 3) で抽出し、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて、3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) ブタン - 1 - オール (117 mg、収率 50%) を得た。 $m/z = 118.2 [M+H]^+$

30

【 0316 】

ステップ 2 : 4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - N , 2 - ジメチルブタン - 2 - アミン

3 - メチル - 3 - (メチルアミノ) ブタン - 1 - オール (117 mg、1.0 mmol)、TBSPSCI (274 mg、1.0 mmol) およびイミダゾール (210 mg、3.0 mmol) の DMF (10 mL) 中の混合物を、室温で、 N_2 雰囲気下に、4 時間攪拌した。次いで、この混合物を EtOAc (80 mL) で希釈し、水 (20 mL $\times$ 3)、塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣を、分取 TLC (シリカゲル : PE : EA = 1 : 1) により精製して、4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - N , 2 - ジメチルブタン - 2 - アミン (80 mg、収率 23%) を得た。

40

【 0317 】

ステップ 3 : 8 - プロモ - N - (4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - プロモ - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (69 mg、0.15 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - N , 2 - ジ

50

メチルブタン - 2 - アミン (54 mg、0.15 mmol)、HATU (57 mg、0.15 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (59 mg、0.45 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム (10 mL、10%) で失活させ、EtOAcで抽出した (2 × 30 mL)。組み合わせた有機層をNaHCO₃溶液 (10 mL、10% 溶液)、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶剤を減圧下で除去し、粗生成物を、PETエーテルおよび酢酸エチル (3 : 1) を溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、8 - ブロモ - N - (4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (65 mg、54%) を明るい黄色の固体として得た。m / Z = 820.2 [M + Na]

【 0318 】

ステップ4 : N - (4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - ブロモ - N - (4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (27 mg、0.034 mmol) のDMF (1.5 mL) 中の溶液に、1 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (21 mg、0.10 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (4 mg、0.0068 mmol) およびNaHCO₃ (9 mg、0.10 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を窒素で20分間脱気し、水 (0.3 mL) を室温で添加した。反応混合物を120 ° で1時間、MW条件下で攪拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、DCM (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し；粗生成物を水 (10 mL)、塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機溶剤を減圧下で除去し；粗生成物を分取HPLC (C18、A 10 mmol NH₄HCO₃、B. CH₃CN) により精製して、N - (4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (15 mg、55%) を白色の固体として得た。m / Z = 822.3 [M + Na]

【 0319 】

ステップ5 : 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - N - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 134)

N - (4 - (t - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (15 mg、0.019 mmol) およびTBAF (0.06 mL、0.06 mmol、1.0 mol . L⁻¹) のTHF (2 mL) 中の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、濃縮し、残渣を分取HPLC (C18、A 10 mmol NH₄HCO₃、B. CH₃CN) により精製して、1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - N - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (6 mg、57%) を明るい黄色の固体として得た。m / Z = 562.3 [M + H]⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.73 ~ 6.72 (m, 2H),

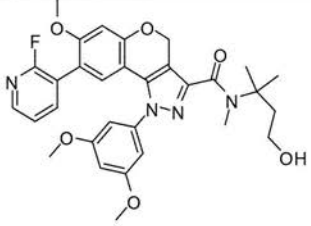
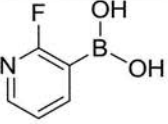
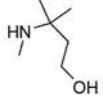
6.64 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.77 ~ 3.73 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.20 ~ 2.17 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).

【0320】

以下の化合物を、スキーム6に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【0321】

【表73】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-8-(2-フルオロピリジン-3-イル)-N-(4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 135			m/z: 577 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.12 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.53 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 11H), 3.28 (s, 3H), 2.20 (dd, $J = 12.8, 6.3$ Hz, 2H), 1.54 (s, 6H).

10

20

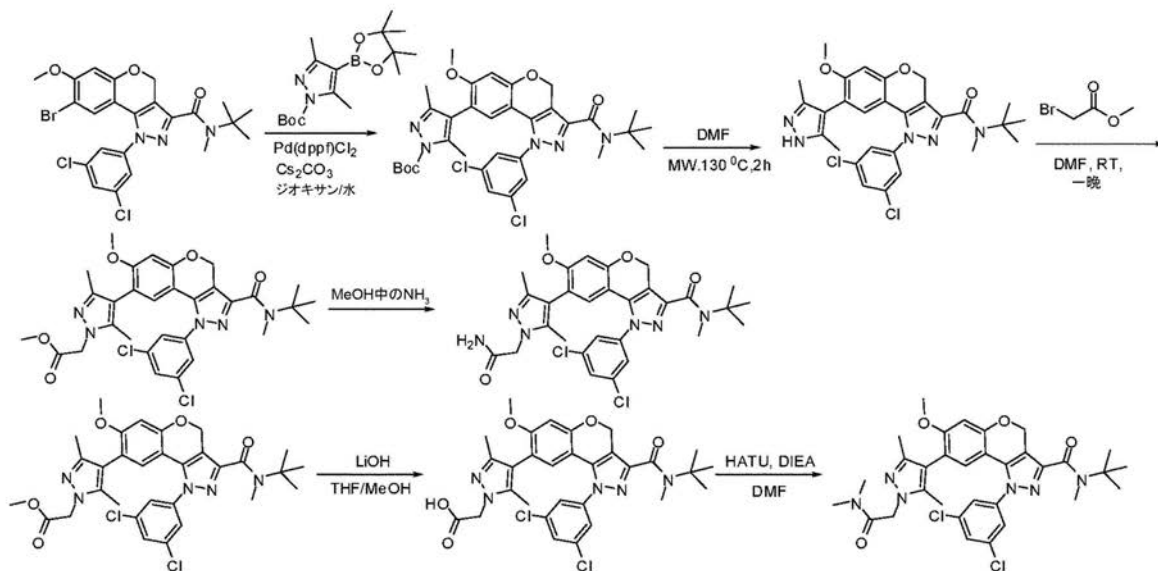
30

【0322】

実施例8. N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物136)

【化 4 9】

スキーム 7



10

ステップ 1: t - ブチル 4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート

20

8 - プロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (330 mg、0.61 mmol) のジオキサン / H₂O (5 / 1、6 mL) 中の溶液に、t - ブチル 3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (297 mg、0.92 mmol)、PdCl₂ (dppf) (89 mg、0.12 mmol) および Cs₂CO₃ (398 mg、1.22 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 ° で 1 時間、MW 条件下で撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、DCM (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を、PET エーテル : 酢酸エチルを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物 (230 mg、56 %) をオフホワイトの固体として得た。

30

【 0 3 2 3 】

ステップ 2: N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

t - ブチル 4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (120 mg、0.18 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液を 120 ° で 2 時間、MW 条件下で撹拌した。溶液を H₂O (50 mL) で希釈し、EA で抽出した (20 mL × 3)。組み合わせた有機物を塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (100 mg、99 %) を薄い黄色の油として得た。m/z = 654 [M + H]⁺。

40

【 0 3 2 4 】

ステップ 3: メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (化合物 138)

N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H

50

- ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (100 mg、0.18 mmol) の DMF (3 mL) 中の溶液に、 Cs_2CO_3 (117 mg、0.36 mmol) およびメチル 2 - プロモ酢酸 (55 mg、0.36 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、Combi - Flash (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH_4HCO_3)) により直接精製して、メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (100 mg、88%) を白色の固体として得た。LCMS m/z = 626 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 ~ 7.43 (m, 3 H), 6.69 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 3.78 (d, J = 1.7 Hz, 6 H), 3.24 (s, 3 H), 2.00 (d, J = 9.6 Hz, 6 H), 1.52 (s, 9 H).

【 0325 】

ステップ 4 : 8 - (1 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - t - ブチル - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 139)

メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (10 mg、0.016 mmol) および MeOH (2 mL) 中の NH_3 の混合物をシールし、60 に 2 時間かけて加熱した。溶剤を除去して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、所望の生成物 (7 mg、70%) を白色の固体として得た。LCMS m/z = 611 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 ~ 7.43 (m, 3 H), 6.69 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 3.78 (d, J = 1.7 Hz, 6 H), 3.24 (s, 3 H), 2.00 (d, J = 9.6 Hz, 6 H), 1.52 (s, 9 H).

【 0326 】

ステップ 5 : 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (化合物 137)

メチル 2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (90 mg、0.14 mmol) の THF (3 mL) および H_2O (3 mL) の混合物中の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29 mg、0.7 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を、Combi - Flash (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH_4HCO_3)) により精製して、2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (80 mg、91%) を白色の固体として得た。LCMS m/z = 612 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 ~ 7.43 (m, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 4.93 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 2.06 ~ 2.01 (m, 6 H), 1.52 (s, 9 H).

【 0327 】

ステップ 6 : N - t - ブチル - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ

10

20

30

40

50

ル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 3 6)

2 - (4 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 (4 5 m g 、 0 . 0 7 4 m m o l) の D M F (1 m L) 中の溶液に、塩酸ジメチルアミン (1 2 m g 、 0 . 1 4 7 m m o l) 、 H A T U (4 2 m g 、 0 . 1 1 m m o l) および D I E A (3 8 . 2 m g 、 0 . 2 9 6 m m o l) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を、C o m b i - F l a s h (移動相 : アセトニトリル / 水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃)) により直接精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 4 3 %) を白色の固体として得た。L C M S m / z = 6 3 9 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 7 . 4 3 (s , 3 H) , 6 . 6 9 (s , 1 H) , 6 . 6 4 (s , 1 H) , 5 . 4 4 (s , 2 H) , 4 . 8 4 (s , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 3 H) , 3 . 2 4 (s , 3 H) , 3 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 9 8 (s , 3 H) , 2 . 0 0 (s , 6 H) , 1 . 5 1 (s , 9 H) .

10

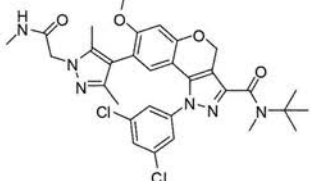
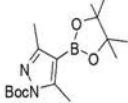
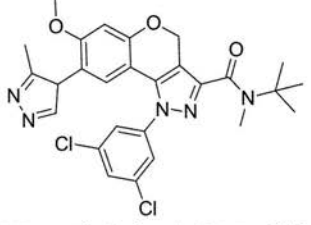
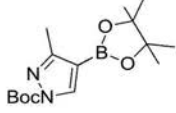
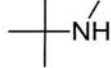
【 0 3 2 8 】

以下の化合物を、スキーム 7 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【 0 3 2 9 】

20

【表 7 4】

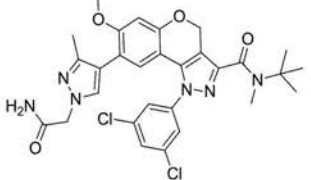
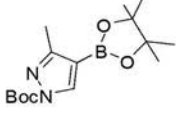
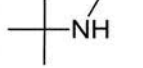
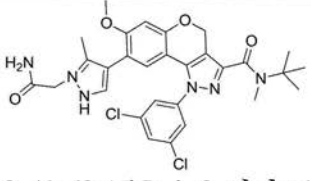
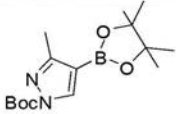
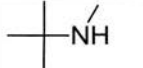
化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(3,5-ジメチル-1-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 140			m/z: 625 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.46-7.44 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.23-6.21 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.01 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.52(s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-8-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 141			m/z: 540 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.56-7.43 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

20

30

【表 7 5】

 8-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-<i>t</i>-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 142			m/z: 597 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
 8-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-<i>t</i>-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 143			m/z: 597 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.48 (m, 4H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

20

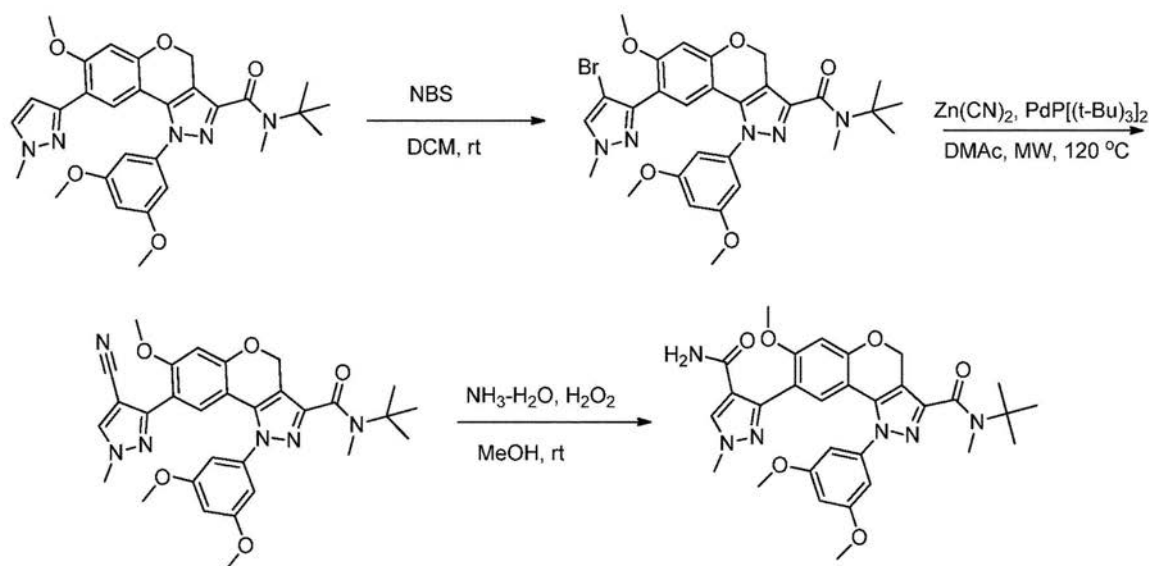
30

【 0 3 3 1 】

実施例 9 . N - *t* - ブチル - 8 - (4 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 4 4)

【化 5 0】

スキーム 8



10

ステップ 1：8 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - t -
ブチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジ
ヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 4 5)

20

N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル -
8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3
- c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 5 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) の D C M (1
0 m L) 中の溶液に、N B S (8 4 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を添加した。混合物を室温
で 6 時間攪拌した。次いで、この混合物を分取 T L C (p e t h : E A = 3 : 2) により
直接精製して、8 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - t -
ブチル - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジ
ヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 0 m g 、 7 0 %)
を白色の固体として得た。L C M S $m/z = 610 [M+H]^+$. 1H N M R (4 0
0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 6 . 6 9 (s
 , 1 H) , 6 . 6 7 (d , 2 H) , 6 . 5 1 (t , 1 H) , 5 . 5 1 (s , 2 H) , 3 .
8 8 (s , 3 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 3 . 8 0 (s , 6 H) , 3 . 2 8 (s , 3 H
) , 1 . 5 3 (s , 9 H) .

30

【 0 3 3 2 】

ステップ 2：N - t - ブチル - 8 - (4 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジ
ヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 4 6)

40

8 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - t - ブチル - 1
- (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロ
メノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (9 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の
D M A c (3 m L) 中の溶液に、シアン化亜鉛 (5 2 m g 、 0 . 4 5 m m o l) 、 亜鉛粉
末 (3 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) および P d P [(t - B u) ₃] ₂ (1 5 m g 、 0 .
3 m m o l) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。混合物を 1 2 0 で 1 時間、MW 条件
下で攪拌した。混合物をろ過し、C o m b i - F l a s h (移動相：アセトニトリル / 水
(1 0 m M NH_4HCO_3)) により精製することで直接精製して、N - t - ブチル -
8 - (4 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジメト
キシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c]
ピラゾール - 3 - カルボキサミド (6 0 m g 、 7 3 %) を白色の固体として得た。L C M
S $m/z = 557 [M+H]^+$. 1H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 7

50

7 (s , 1 H) , 7 . 2 9 (s , 1 H) , 6 . 6 9 (m , 3 H) , 6 . 5 5 (t , 1 H) , 5 . 5 4 (s , 2 H) , 3 . 9 1 (s , 3 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 8 2 (s , 6 H) , 3 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) .

【 0 3 3 3 】

ステップ 3 : N - t - ブチル - 8 - (4 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 4 4)
 N - t - ブチル - 8 - (4 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の MeOH (1 m L) 中の溶液に、NH₃ · H₂O (0 . 5 m L) および H₂O₂ (0 . 5 m L 、 3 0 %) を室温で添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、C o m b i - F l a s h (移動相 : アセトニトリル / 水 (1 0 m M NH₄ HCO₃)) により直接精製して、N - t - ブチル - 8 - (4 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (6 m g 、 2 9 %) を白色の固体として得た。LCMS m / z = 5 7 5 [M + H]⁺ . ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 0 3 (s , 1 H) , 6 . 7 1 (s , 1 H) , 6 . 6 4 (d , 2 H) , 6 . 5 3 (t , 1 H) , 5 . 5 3 (s , 2 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 8 2 (s , 6 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 2 9 (s , 3 H) , 1 . 5 3 (s , 9 H) .

10

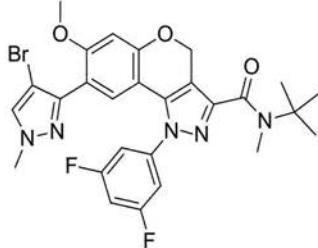
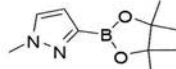
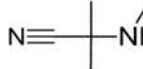
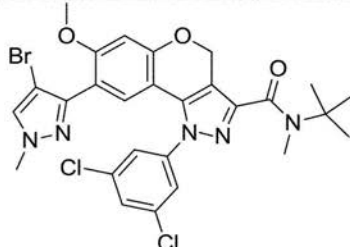
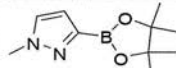
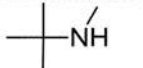
20

【 0 3 3 4 】

以下の化合物を、スキーム 8 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【 0 3 3 5 】

【表 7 6】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC/MS	NMR
 8-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 147			m/z: 597 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 (s, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.83 (s, 6H).
 8-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 148			m/z: 618 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

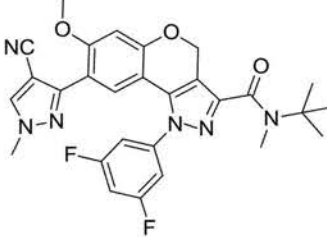
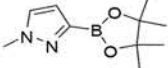
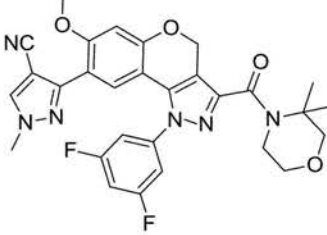
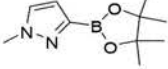
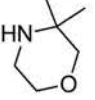
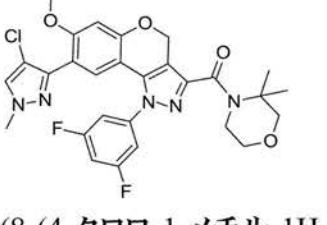
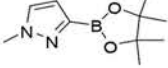
10

20

30

40

【表 77】

 N-t-ブチル-8-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 149			m/z: 533 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.924-6.90 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 3-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル 化合物 150			m/z: 561 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 (8-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-イル)(3,3-ジメチルモルホリノ)メタン 化合物 151			m/z: 570 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 8H), 3.48 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

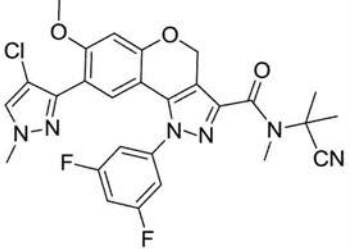
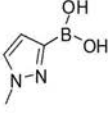
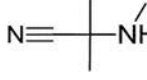
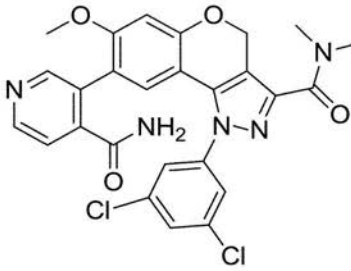
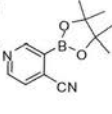
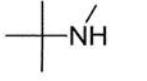
10

20

30

40

【表 7 8】

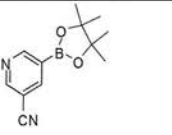
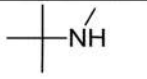
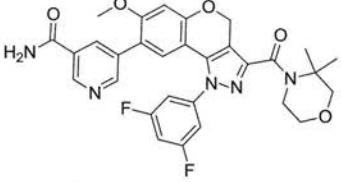
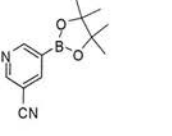
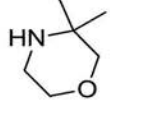
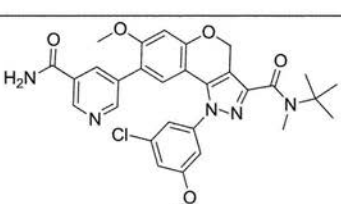
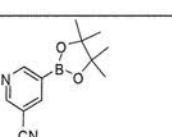
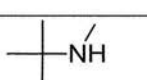
 8-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-シアノプロパン-2-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 152			m/z: 553 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.96, 6.90 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.84 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(4-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 153			m/z: 580 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.669-8.656 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.416 (s, 1H), 7.592-7.579 (d, 1H, J=5.2 Hz), 7.499-7.494 (d, 2H, J=2.0 Hz), 7.453-7.444 (t, 1H, J=1.6 Hz), 6.883 (s, 1H), 6.690 (s, 1H), 5.632-5.484 (m, 4H), 3.765 (s, 3H), 3.260 (s, 3H), 1.510 (s, 9H).

10

20

30

【表 7 9】

 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 154			m/z: 564 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.91 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).
 5-(1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチンアミド 化合物 155			m/z: 592 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 156			m/z: 576 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.84 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

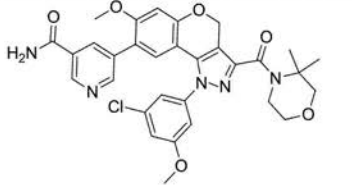
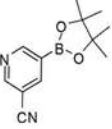
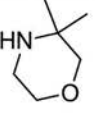
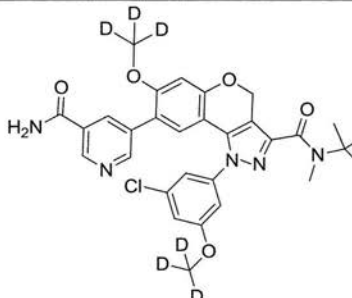
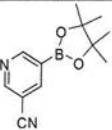
10

20

30

40

【表 8 0】

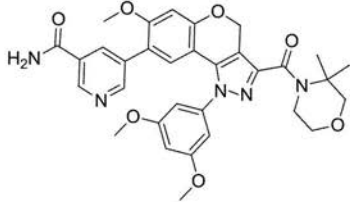
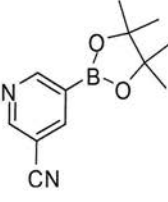
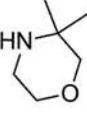
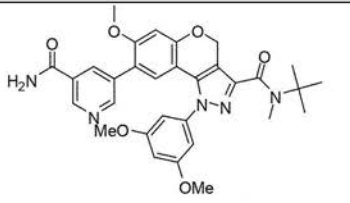
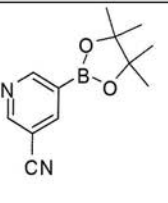
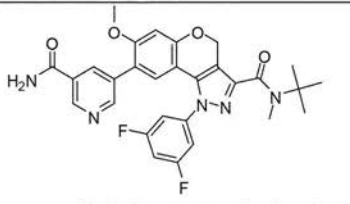
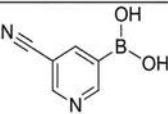
 5-(1-(3-クロロ-5-メトキシフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチンアミド 化合物 157			m/z: 604 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 5-{3-[t-ブチル(メチル)カルバモイル]-1-(3-クロロ-5-D₃-メトキシフェニル)-7-D₃-メトキシ-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 化合物 158			m/z: 582 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.93 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

10

20

30

【表 8 1】

 5-(1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチンアミド 化合物 159			m/z: 600 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72-6.64 (m, 3H), 6.60 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.89-3.78 (m, 11H), 3.49 (s, 2H), 1.54 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 160			m/z: 572 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72-6.67 (m, 3H), 6.59 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.82-3.81 (m, 9H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 161			m/z: 548 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

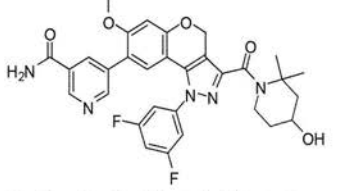
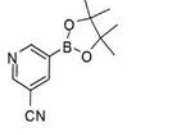
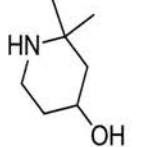
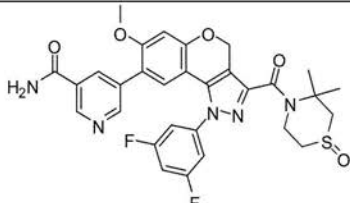
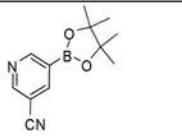
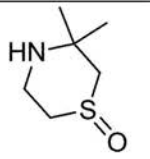
10

20

30

40

【表 8 2】

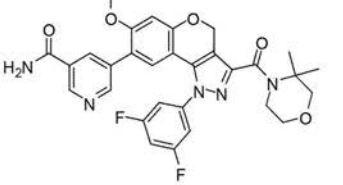
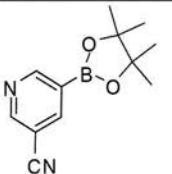
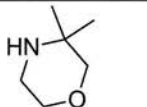
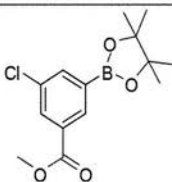
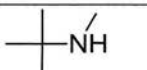
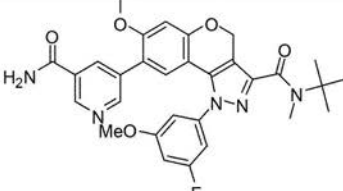
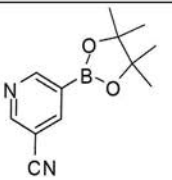
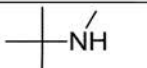
 5-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチンアミド 化合物 162			m/z: 590 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.73 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).
 5-[1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-[(3,3-ジメチル-1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)カルボニル]-7-メトキシ-1,4-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル]ピリジン-3-カルボキサミド 化合物 163			m/z: 608 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 -3.52 (m, 1H), 3.10 (q, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

10

20

30

【表 8 3】

 5 -(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチンアミド 化合物 164			m/z: 576 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 N-t-ブチル-8-(3-カルバモイル-5-クロロフェニル)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 165			m/z: 581 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 166			m/z: 560 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 3H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

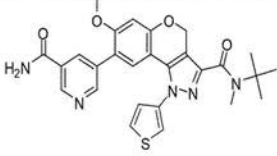
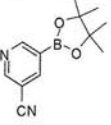
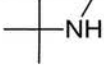
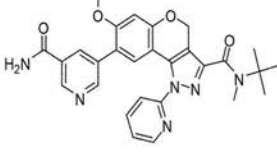
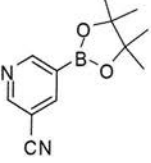
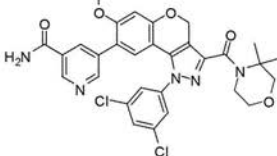
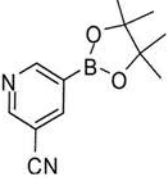
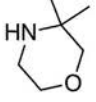
10

20

30

40

【表 8 4】

 N- t-ブチル-8-(5-カルバモイル ピリジン-3-イル)-7-メトキシ- N-メチル-1-(チオフェン-3- イル)-1,4-ジヒドロクロメノ [4,3-c]ピラゾール-3-カルボ キサミド 化合物 167			m/z: 518 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.56- 7.47 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N- t-ブチル-8-(5-カルバモイル ピリジン-3-イル)-7-メトキシ- N-メチル-1-(ピリジン-2-イ ル)-1,4-ジヒドロクロメノ [4,3-c]ピラゾール-3-カルボ キサミド 化合物 168			m/z: 513 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.86 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.78 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.24 (t, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.26 (brs, 1H), 5.78 (brs, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).
 5- (1-(3,5-ジクロロフェニル)- 3-(3,3-ジメチルモルホリン- 4-カルボニル)-7-メトキシ- 1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c] ピラゾール-8-イル)ニコチン アミド 化合物 169			m/z: 608 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

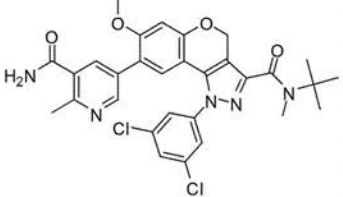
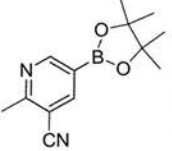
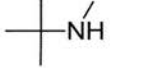
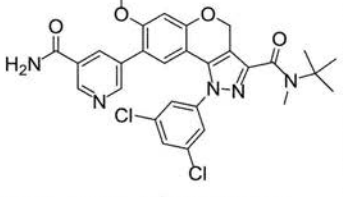
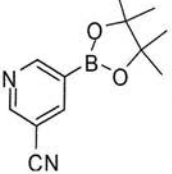
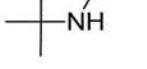
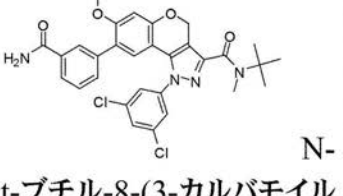
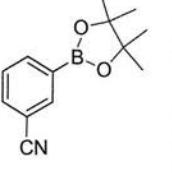
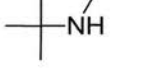
10

20

30

40

【表 8 5】

 N-tert-ブチル-8-(5-カルバモイル-6-メチルピリジン-3-イル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 170			m/z: 594 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 5-{3-[tert-ブチル(メチル)カルバモイル]-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル}ピリジン-3-カルボキサミド 化合物 171			m/z: 580 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
 N-tert-ブチル-8-(3-カルバモイルフェニル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 172			m/z: 579 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.69 (m, 2H), 7.56-7.40 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

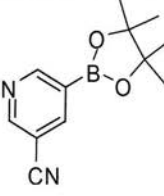
10

20

30

40

【表 8 6】

 N-t-ブチル-8-(5-カルバモイルピリジン-3-イル)-1-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 173			m/z: 544 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
---	---	---	---	--

10

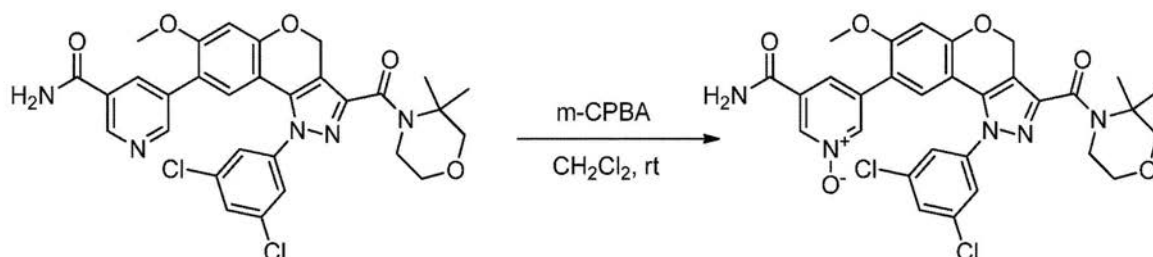
【 0 3 4 6 】

実施例 10. 3 - カルバモイル - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) ピリジン 1 - オキシド (化合物 174)

20

【化 5 1】

スキーム 9



30

ステップ 1 : 3 - カルバモイル - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) ピリジン 1 - オキシド

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) ニコチンアミド (30 mg、0.05 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中の溶液に、m - C P B A (26 mg、0.15 mmol) を 0 で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、Combi - Flash (移動相 : アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により精製して、3 - カルバモイル - 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) ピリジン 1 - オキシド (20 mg、65%) を白色の固体として得た。LCMS m/z = 624 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 3.0, 1.3 Hz, 4H), 7.56 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.96 ~ 3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

40

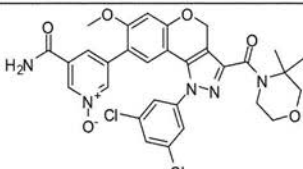
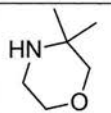
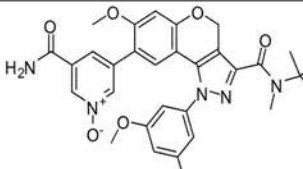
50

【 0 3 4 7 】

以下の化合物を、スキーム 9 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【 0 3 4 8 】

【 表 8 7 】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 3-カルバモイル-5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ピリジン 1-オキシド 化合物 174			m/z: 624 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.3 Hz, 4H), 7.56 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.96 – 3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).
 3-(3-(<i>t</i>-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-5-カルバモイルピリジン 1-オキシド 化合物 175			m/z: 588 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70-6.69 (dm, 3H), 6.62 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.84 (s, 9H), 3.29 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

10

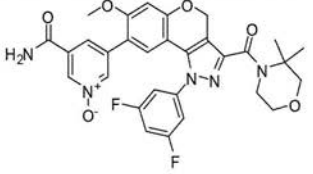
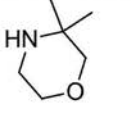
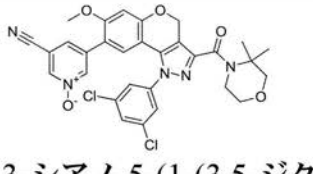
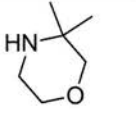
20

30

40

【 0 3 4 9 】

【表 8 8】

 3-カルバモイル-5-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ピリジン 1-オキシド 化合物 176			m/z: 592 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.85 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).
 3-シアノ-5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ピリジン 1-オキシド 化合物 177			m/z: 606 [M+H]⁺	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 1.53 (s, 6H).

10

20

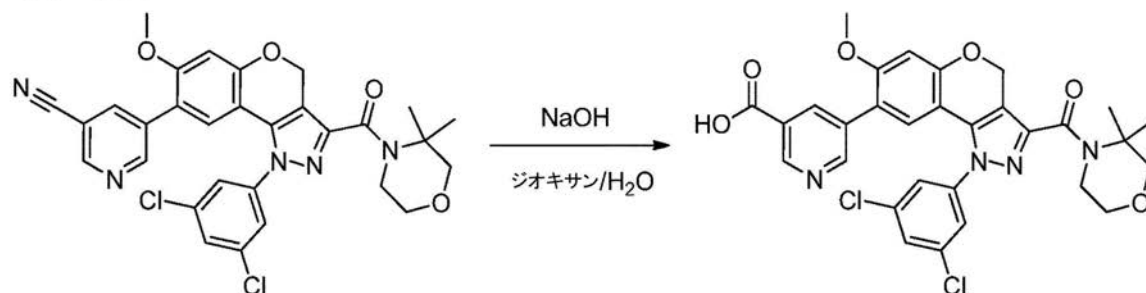
30

【0350】

実施例 11 . 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) ニコチン酸 (化合物 178)

【化 5 2】

スキーム 10



40

ステップ 1 . 5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) ニコチン酸

5 - (1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - カルボニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8

50

-イル)ニコチノニトリル(50mg、0.085mmol)のジオキサン/H₂O(1/1、2mL)中の溶液に、NaOH(17mg、0.42mmol)を添加した。混合物を100で2時間、MW条件下で撹拌した。混合物を、Combi-Flash(移動相:アセトニトリル/水(10mM NH₄HCO₃))により直接精製して、5-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(3,3-ジメチルモルホリン-4-カルボニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)ニコチン酸(33mg、65%)を白色の固体として得た。LCMS m/z = 609 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.75(dd, J = 11.8, 1.9 Hz, 2H), 7.97(t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56~7.47(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.51(s, 2H), 4.11~4.02(m, 2H), 3.86(d, J = 7.8 Hz, 5H), 3.50(s, 2H), 1.53(s, 6H).

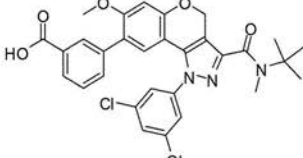
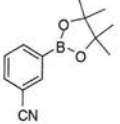
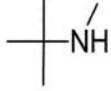
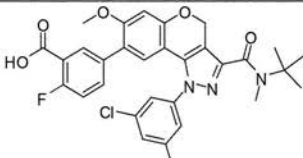
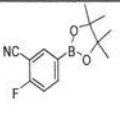
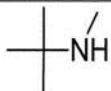
10

【0351】

以下の化合物を、スキーム10に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【0352】

【表89】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 3-(3-(t-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)安息香酸 化合物 179			m/z: 580 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.01-7.87 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 3H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).
 5-(3-(t-ブチル(メチル)カルバモイル)-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-8-イル)-2-フルオロ安息香酸 化合物 180			m/z: 598 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.74 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

20

30

40

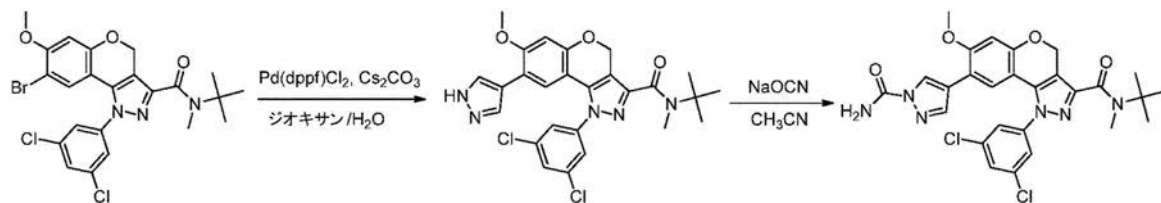
【0353】

50

実施例 12 . N - t - ブチル - 8 - (1 - カルバモイル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロ
メノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 181)

【化 53】

スキーム 11



10

ステップ 1 : N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N -
メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c
] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - ブロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N
- メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (300 mg、0.56 mmol) のジオキサン / H₂O (10 / 1、3 mL) 中の溶液に、
4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) -
1 H - ピラゾール (217 mg、1.12 mmol)、Cs₂CO₃ (364 mg、1.12 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ (45 mg、0.056 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 で 1 時間、MW 条件下で撹拌した。反応混合物を、Combi-Flash (移動相 : アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により直接精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル)
- 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロ
メノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (280 mg、95%) を白色の固体として得た。LC - MS m/z = 526 [M + H]⁺.

20

【0354】

ステップ 2 : N - t - ブチル - 8 - (1 - カルバモイル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロ
メノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8
- (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾ
ール - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.095 mmol) の CH₃CN (3 mL) 中の
溶液に、NaOCN (10 mg、0.19 mmol)、HOAc (0.2 mL) および H
₂O (0.2 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を NaHCO₃ (aq.) (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した (10 mL × 2)。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を HPLC (移動相 : アセトニ
トリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により精製して、N - t - ブチル - 8 - (1 -
カルバモイル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7
- メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カ
ルボキサミド (20 mg、38%) を白色の固体として得た。LCMS m/z = 569
[M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 7.58 ~ 7.50 (m, 4 H), 7.10 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.46 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H).

40

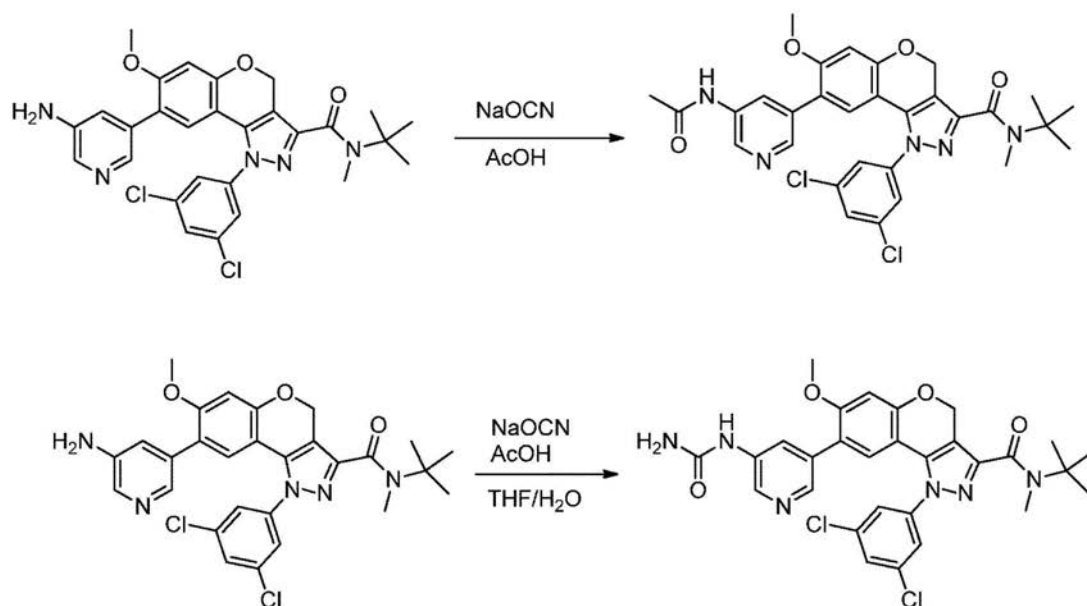
【0355】

実施例 13 . N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N -
メチル - 8 - (5 - ウレイドピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3
- c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

50

【化 5 4】

スキーム 12



10

ステップ 1: 8 - (5 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 8 2) 20

N 8 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (5 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 、 の A c O H (1 m L) 中の溶液に、 N a O C N (2 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を N a H C O ₃ (a q .) (5 m L) に注ぎ入れ、 C H ₂ C l ₂ で抽出した (5 m L × 2) 。組み合わせた有機物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。溶液を H P L C (移動相 : アセトニトリル / 水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃)) により精製して、 8 - (5 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 m g 、 3 3 %) を白色の固体として得た。 L C M S m / z = 5 9 4 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 8 . 5 9 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 7 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (d , J = 1 . 8 H z , 2 H) , 7 . 4 6 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (s , 1 H) , 6 . 9 0 (s , 1 H) , 6 . 7 1 (s , 1 H) , 5 . 4 7 (s , 2 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 3 . 2 6 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 1 . 5 2 (s , 9 H) . 30

【 0 3 5 6 】

ステップ 2 : N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (5 - ウレイドピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 8 3) 40

8 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 m g 、 0 . 0 3 6 m m o l) の N a O C N (7 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 H O A c (0 . 0 5 m L) および T H F / H ₂ O (1 / 1 、 0 . 1 M l) 中の溶液を室温で一晩撹拌した。混合物を N a H C O ₃ (a q .) (1 0 m L) に注ぎ入れ、 C H ₂ C l ₂ で抽出した (1 0 m L × 2) 。組み合わせた有機物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。溶液を H P L C (移動相 : アセトニトリル / 水 (1 0 m M N H ₄ H C O ₃)) により精製して、 N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 50

- メトキシ - N - メチル - 8 - (5 - ウレイドピリジン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (5 m g 、 2 4 %) を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 595 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz , $CDCl_3$) δ 8 . 36 (s , 1 H) , 8 . 11 (s , 1 H) , 7 . 88 (d , J = 16 . 0 Hz , 2 H) , 7 . 47 (d , J = 1 . 6 Hz , 2 H) , 7 . 40 (d , J = 1 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 84 (s , 1 H) , 6 . 65 (s , 1 H) , 5 . 42 (s , 2 H) , 5 . 13 (s , 2 H) , 3 . 75 (s , 3 H) , 3 . 24 (s , 3 H) , 1 . 52 (s , 9 H) .

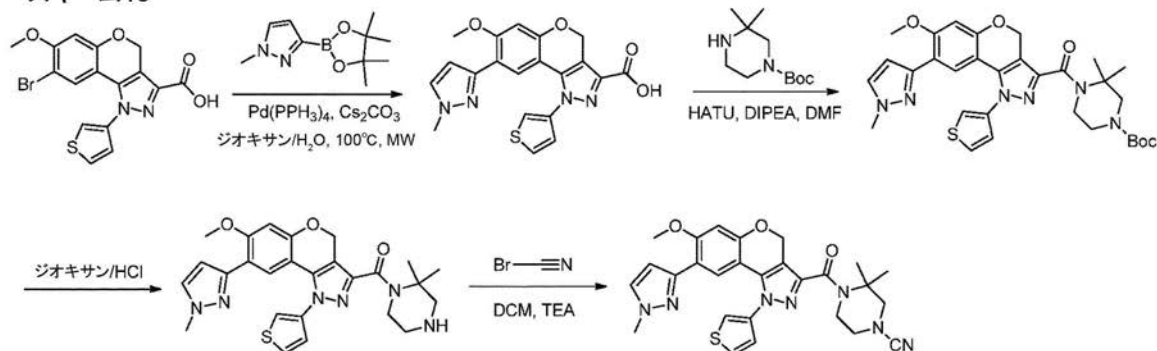
【 0 3 5 7 】

実施例 14 . 4 - (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニトリル (化合物 184)

10

【 化 5 5 】

スキーム15



20

ステップ 1 : 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸

8 - プロモ - 7 - メトキシ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (1 g 、 2 . 46 mmol) のジオキサン / H_2O (5 / 1 、 10 mL) 中の溶液に、メチル 2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (1 . 02 g 、 4 . 93 mmol) 、 $PdCl_2(dppf)$ (360 mg 、 0 . 49 mmol) および Cs_2CO_3 (1 . 6 g 、 4 . 93 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 100 で 1 時間、MW 条件下で撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、DCM (50 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し；粗生成物を HPLC (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH_4HCO_3)) により精製して、所望の化合物 (300 mg 、 30 %) をオフホワイトの固体として得た。LCMS $m/z = 409 [M+H]^+$.

30

【 0 3 5 8 】

ステップ 2 : t - ブチル 4 - (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボニル) - 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (50 mg 、 0 . 123 mmol) 、 HATU (51 mg 、 0 . 135 mmol) 、 t - ブチル 3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (34 mg 、 0 . 135 mmol) および DIPEA (48 mg 、 0 . 369 mmol) の DMF (3 mL) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、この混合物を、Combi-Flash (移動相：アセトニトリル / 水 (10 mM NH_4HCO_3)) により精製して、t - ブチル 4 - (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イ

50

ル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (55 mg、37.2%) を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 605 [M+H]^+$.

【0359】

ステップ3 : (2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノンヒドロクロリド

t - ブチル 4 - (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (55 mg、0.091 mmol) およびジオキサン / HCl (4 M、1 ml) のDCM (2 ml) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を濃縮して、(2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノンヒドロクロリド (40 mg、54%) を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 505 [M+H]^+$.

10

【0360】

ステップ4 : 4 - (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニトリル

20

(2, 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - イル) メタノンヒドロクロリド (20 mg、0.037 mmol) のシアン酸ブロミド (8 mg、0.074 mmol) およびTEA (12 mg、0.111 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : 200 - 300 メッシュ、PE : EtOAc = 1 : 1) により精製して、4 - (7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボニル) - 3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニトリル (10 mg、50%) を白色の固体として得た。LCMS $m/z = 530.2 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.53 ~ 7.52 (m, 1 H), 7.49 ~ 7.47 (m, 2 H), 7.30 ~ 7.29 (m, 1 H), 7.24 ~ 7.23 (m, 1 H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.29 ~ 4.27 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.56 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 1.65 (s, 6 H) .

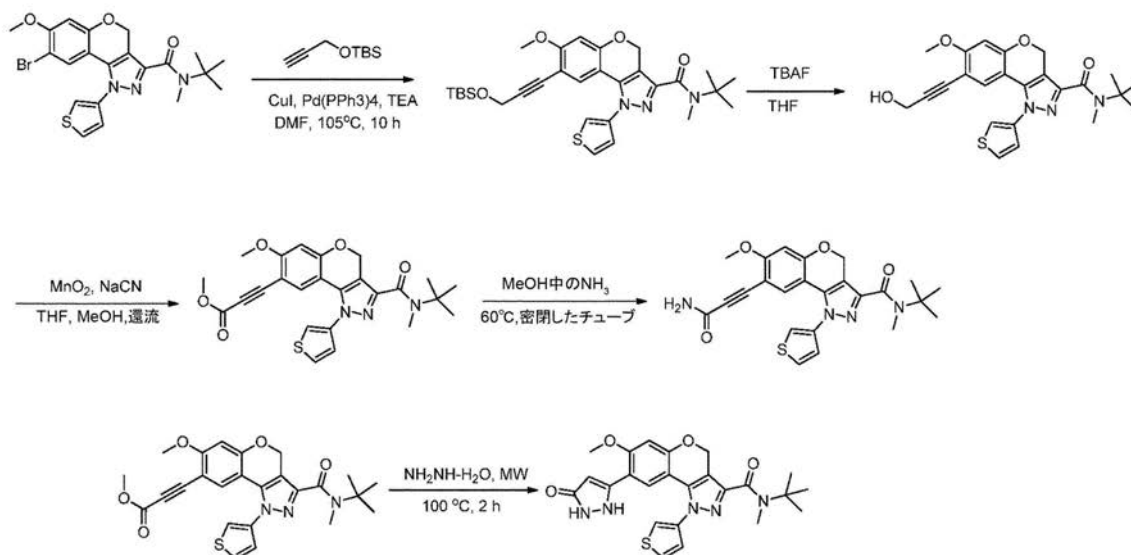
30

【0361】

実施例 15 . N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (5 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 185)

【化 5 6】

スキーム14



10

ステップ1：N - t - ブチル - 8 - (3 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) プロブ - 1 - イニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

8 - ブロモ - N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (47 . 5 mg 、 0 . 1 mmol) 、 t - ブチルジメチル (プロブ - 2 - イニルオキシ) シラン (51 mg 、 0 . 3 mmol) 、 CuI (6 mg 、 0 . 03 mmol) 、 Pd (PPh₃)₄ (14 mg 、 0 . 012 mmol) 、 TEA (0 . 15 ml) の DMF (2 ml) 中の混合物を 105 で 10 時間撹拌した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、所望の純粋な生成物 (15 mg 、 33 %) を黄色の液体として得た。¹ H NMR (400 MHz , CDCl₃) : 7 . 48 ~ 7 . 51 (m , 2 H) , 7 . 21 ~ 7 . 22 (m , 1 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 6 . 56 (s , 1 H) , 5 . 50 (s , 2 H) , 4 . 53 (s , 2 H) , 3 . 85 (s , 3 H) , 3 . 28 (s , 3 H) , 1 . 53 (s , 9 H) , 0 . 94 (s , 9 H) , 0 . 15 (s , 6 H) . m / z = 566 . 2 [M + H]⁺ .

30

【 0 3 6 2 】

ステップ2：N - t - ブチル - 8 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

N - t - ブチル - 8 - (3 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) プロブ - 1 - イニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (56 . 5 mg 、 0 . 1 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、TBAF (1 ml 、 0 . 2 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、EtOAc (50 ml) で希釈し、塩水で洗浄した。混合物をろ過し、濃縮して、所望の粗化合物 N - t - ブチル - 8 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (30 mg 、 66 %) をオフホワイトの固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに用いた。m / z = 452 . 1 [M + H]⁺ .

40

【 0 3 6 3 】

ステップ3：メチル 3 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 7 - メトキシ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) プロピオレート

50

N - t - ブチル - 8 - (3 - ヒドロキシプロブ - 1 - イニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.11 mmol)、NaCN (6 mg、0.11 mmol)、MnO₂ (145 mg、1.65 mmol) の THF (5 ml) および MeOH (5 ml) 中の混合物を 5 時間還流した。粗生成物を分取 HPLC により精製して、所望の純粋な生成物 (5 mg、12 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.51 ~ 7.54 (m, 2 H) , 7.20 ~ 7.22 (m, 1 H) , 7.00 (s, 1 H) , 6.58 (s, 1 H) , 5.56 (s, 2 H) , 3.89 (s, 3 H) , 3.82 (s, 3 H) , 3.29 (s, 3 H) , 1.53 (s, 9 H) . m/z = 480.0 [M + H]⁺ . また、6 (5 mg、13 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.51 ~ 7.54 (m, 2 H) , 7.19 (s, 1 H) , 6.98 (s, 1 H) , 6.57 (s, 1 H) , 3.88 (s, 3 H) , 3.28 (s, 3 H) , 1.52 (s, 9 H) . m/z = 466.0 [M + H]⁺ .

10

【 0364 】

ステップ 4 : 8 - (3 - アミノ - 3 - オキソプロブ - 1 - イニル) - N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 186)

メチル 3 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 7 - メトキシ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) プロピオレート (10 mg、0.021 mmol) および NH₃ の MeOH (3 ml) 中の溶液を、密閉したチューブの中で 60 に 2 時間かけて加熱した。溶剤を除去して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、所望の生成物 (5 mg、50 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.50 ~ 7.54 (m, 2 H) , 7.20 ~ 7.22 (m, 1 H) , 6.98 (s, 1 H) , 6.59 (s, 1 H) , 5.55 (s, 2 H) , 3.88 (s, 3 H) , 3.28 (s, 3 H) , 1.53 (s, 9 H) . m/z = 465.2 [M + H]⁺ .

20

【 0365 】

ステップ 5 : N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (5 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 185)

30

メチル 3 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 7 - メトキシ - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) プロピオレート (6 mg、0.0125 mmol) の NH₂NH₂·H₂O (2 ml) 中の溶液を、100 で 2 時間、MW 条件下で加熱した。溶剤を除去して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - (5 - オキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (2 mg、25 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.57 ~ 7.59 (m, 2 H) , 7.25 ~ 7.26 (m, 1 H) , 7.04 (s, 1 H) , 6.69 (s, 1 H) , 5.56 (s, 2 H) , 5.37 (s, 1 H) , 3.98 (s, 3 H) , 3.30 (s, 3 H) , 1.54 (s, 9 H) . m/z = 480.0 [M + H]⁺ .

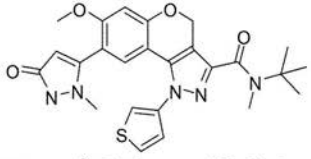
40

【 0366 】

以下の化合物を、スキーム 14 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【 0367 】

【表 90】

化合物	ヒドラジニル 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 N-t-ブチル-7-メトキシ- N-メチル-8-(1-メチル-3- オキソ-2,3-ジヒドロ-1H- ピラゾール-5-イル)-1-(チ オフェン-3-イル)-1,4-ジ ヒドロクロメノ[4,3-c]ピラ ゾール-3-カルボキサミド 化合物 187	CH ₃ NH ₂ NH ₂		m/z: 494 [M+H] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.57 -7.44 (m, 2H), 7.23 -7.17 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

10

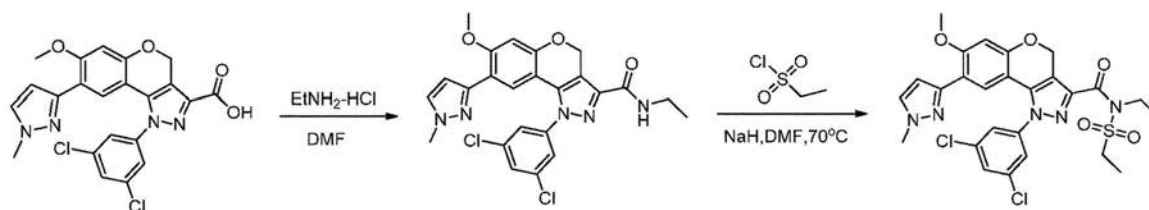
20

【0368】

実施例 16 . 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - N - エチル - N - (エチルスルホニル) - 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 188)

【化 57】

スキーム 15



30

ステップ 1 : 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - N - エチル - 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (100 mg、0.212 mmol)、HATU (97 mg、0.255 mmol)、エタンアミンヒドロクロリド (21 mg、0.255 mmol) の DMF (3 ml) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を、Combi-Flash (移動相 : アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により精製して、1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - N - エチル - 7 - メトキシ - 8 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (100 mg、94%) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M + H] ⁺ 498.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.598 (s, 1 H), 7.551 ~ 7.546 (d, 2 H, J = 2.0 Hz), 7.509 ~ 7.504 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.310 ~ 7.304 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.863 ~ 6.850 (m, 1 H), 6.652 (s, 1 H), 6.555 ~ 6.550 (d, 1

40

50

H, J = 2.0 Hz), 5.617 (s, 2H), 3.880 (s, 3H), 3.863 (s, 3H), 3.510 ~ 3.441 (m, 2H), 1.273 ~ 1.237 (t, 3H, J = 2.0 Hz).

【0369】

ステップ2: 1-(3,5-ジクロロフェニル)-N-エチル-N-(エチルスルホニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物188)

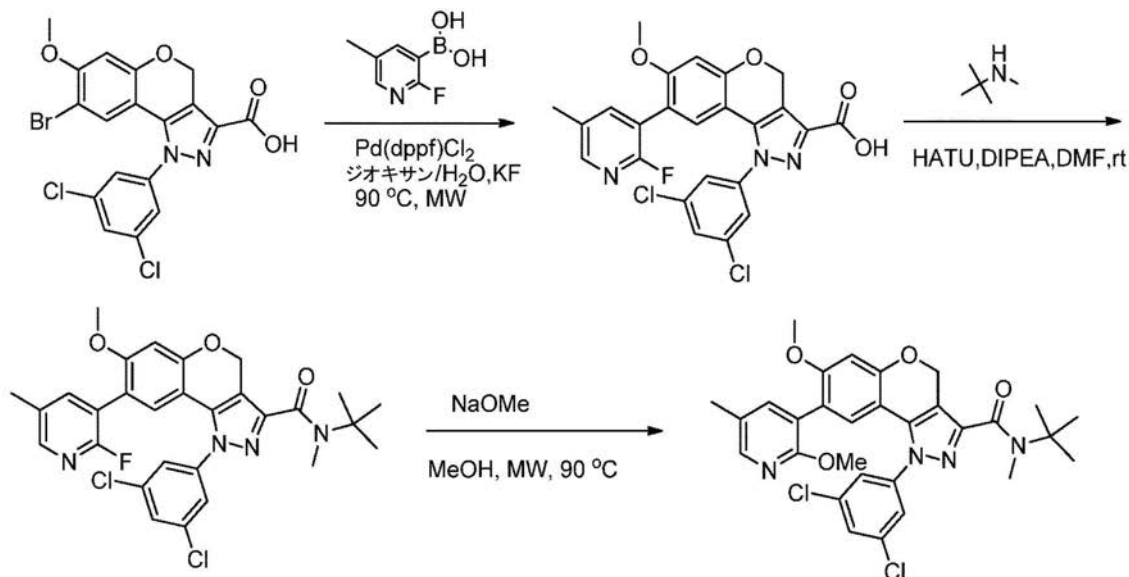
0 で、1-(3,5-ジクロロフェニル)-N-エチル-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(100mg、0.2mmol)のDMF中の溶液に、NaH(24mg、0.6mmol)およびエタンスルホニルクロリド(77mg、0.6mmol)を添加した。混合物を70 で、N₂ 雰囲気下に一晚攪拌し、飽和NH₄Clにより失活させ、分取HPLCにより精製して、1-(3,5-ジクロロフェニル)-N-エチル-N-(エチルスルホニル)-7-メトキシ-8-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(15mg、12.7%)を白色の固体として得た。LCMS m/z [M+H]⁺ 590.1. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.63(s, 1H), 7.53(m, 3H), 7.33~7.31(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.56(d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.53(s, 2H), 4.41~4.35(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 3.74~3.69(m, 2H), 1.45~1.41(m, 6H).

【0370】

実施例17. N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-8-(2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(化合物189)

【化58】

スキーム16



ステップ1: 1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボン酸

8-ブロモ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-7-メトキシ-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボン酸(160mg、0.34mmol)のジオキサン/H₂O(5/1、5mL)中の溶液に、2-フルオロ-5-メチルピリジン

- 3 - イルボロン酸 (1 0 6 m g 、 0 . 6 8 m m o l) 、 $PdCl_2(dppf)$ (5 0 m g 、 0 . 0 6 8 m m o l) および KF (3 9 m g 、 0 . 6 8 m m o l) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 で 2 時間、MW 条件下で撹拌した。反応混合物をセライトを通してろ過し、 DCM (5 0 m L) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取 $HPLC$ で精製することにより精製して、所望の化合物 (8 0 m g 、 4 7 %) をオフホワイトの固体として得た。LCMS m/z [$M+H$] $^+$ 5 0 0 .

【 0 3 7 1 】

ステップ 2 : N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボン酸 (4 0 m g 、 0 . 0 8 m o l) の DMF (3 m L) 中の溶液に、 N , 2 - ジメチルプロパン - 2 - アミン (1 4 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 $HATU$ (4 5 m g 、 0 . 1 2 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (2 1 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌し、次いで、この混合物を、 $Comb i - Flash$ (移動相 : アセトニトリル / 水 (1 0 m M NH_4HCO_3)) により精製して、所望の化合物 (1 0 m g 、 2 2 %) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z = 5 6 9 [$M+H$] $^+$.

【 0 3 7 2 】

ステップ 3 : N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 8 - (2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 8 9)

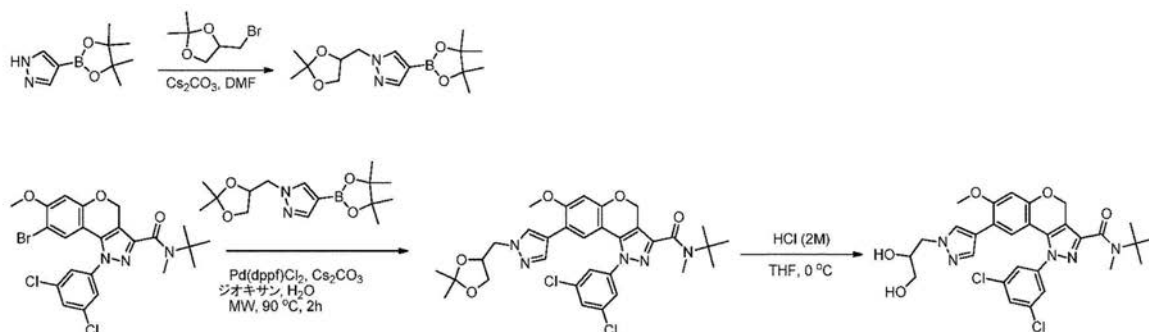
N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (5 m g 、 0 . 0 0 9 m o l) の CH_3OH (1 m L) 中の溶液に、ナトリウムメトキシド (1 . 5 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を 90 で 2 時間、MW 条件下で撹拌した。混合物を、 $Comb i - Flash$ (移動相 : アセトニトリル / 水 (1 0 m M NH_4HCO_3)) により精製して、所望の化合物 (2 m g 、 3 9 %) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/z = 5 8 1 [$M+H$] $^+$. 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ 7 . 9 3 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 9 (d , J = 1 . 8 H z , 2 H) , 7 . 4 1 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (s , 1 H) , 6 . 6 8 (s , 1 H) , 5 . 4 5 (s , 2 H) , 3 . 8 4 (s , 3 H) , 3 . 7 8 (s , 3 H) , 3 . 2 5 (s , 3 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 5 2 (s , 9 H) .

【 0 3 7 3 】

実施例 1 8 . N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 1 9 0 、 1 9 1 および 1 9 2)

【化 5 9】

スキーム 17



10

ステップ 1：1 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (5 0 0 m g 、 2 . 5 7 m m o l) および 4 - (プロモメチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン (5 0 1 m g 、 2 . 5 7 m m o l) の DMF (1 0 m L) 中の溶液に、 Cs_2CO_3 、DMF、 $0^\circ C$ (1 . 25 g 、 3 . 8 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶液をろ過し、濃縮して、所望の化合物 (5 0 0 m g 、 6 3 %) を黄色の油として得た。LCMS (ESI) $m/z = 309 [M+H]^+$.

20

【0374】

ステップ 2：N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - プロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (5 0 m g 、 0 . 0 9 3 m m o l) のジオキサン / H_2O (5 / 1 、 2 m L) 中の溶液に、1 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (5 7 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 $PdCl_2(dppf)$ (8 m g 、 0 . 0 0 9 m m o l) および Cs_2CO_3 (6 2 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 で 2 時間、MW 条件下で撹拌した。混合物を、分取 HPLC (移動相：アセトニトリル / 水、10 mM) により精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 5 1 %) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) $m/z = 640 [M+H]^+$.

30

40

【0375】

ステップ 3：N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (3 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) の THF (3 m L) 中の溶液に、1 M HCl (a q . 、 0 . 6 m L) を 0 で添加した。溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、溶液

50

を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC (移動相: アセトニトリル / 水 (10 mM)) により精製して、N - t - ブチル - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (20 mg、67%) を白色の固体として得た。LCMS (ESI) $m/z = 600$ [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.55 ~ 7.53 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.11 ~ 4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 ~ 3.59 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). 化合物 190 のキラル分離により、化合物 191 およびその立体異性体化合物 192 が得られた。化合物 191 および化合物 192 の両方の立体化学が仮に指定されている。

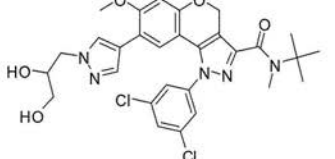
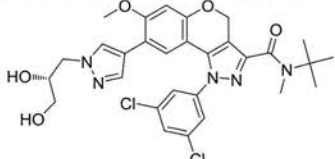
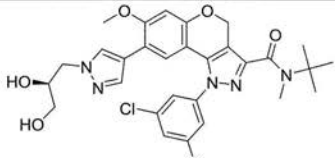
10

【0376】

以下の化合物を、スキーム 17 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【0377】

【表 9 1】

化合物	ボロン酸 出発 材料	アミン 出発 材料	LC-MS	NMR
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メトキシ-N-メチル-1,4-ジヒドロクロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 190			m/z: 600 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.11-4.08(m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-{1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-メトキシ-N-メチル-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 191			m/z: 600 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.11-4.08(m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). 立体化学が仮に指定されている。
 N-t-ブチル-1-(3,5-ジクロロフェニル)-8-{1-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-1H-ピラゾール-4-イル}-7-メトキシ-N-メチル-1H,4H-クロメノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミド 化合物 192			m/z: 600 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). 立体化学が仮に指定されている。

10

20

30

40

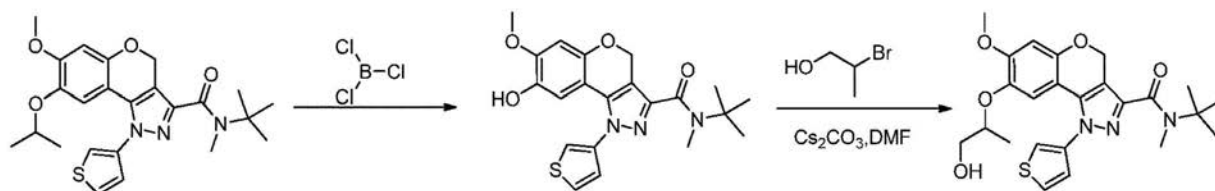
【0378】

実施例 19 . N - t - ブチル - 8 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 193)

50

【化 6 0】

スキーム 18



ステップ 1：N - t - ブチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

- 10 で、 BCl_3 を N - t - ブチル - 8 - イソプロポキシ - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.44 mmol) に添加し、- 10 で 2 時間撹拌した。次いで、得られた混合物を飽和 NaHCO_3 (20 ml) に 0 で添加し、DCM で抽出し (50 ml $\times$ 3)、乾燥させ、蒸発させて、N - t - ブチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (220 mg、粗) を白色の固体として得た。LCMS m/z [$M+H$] $^+$ 414.

【 0 3 7 9 】

ステップ 2：N - t - ブチル - 8 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 193)

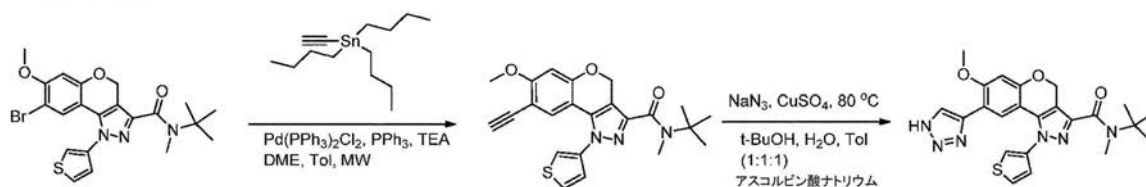
N - t - ブチル - 8 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (15 mg、0.036 mmol)、2 - プロモプロパン - 1 - オール (7.4 mg、0.054 mmol) および Cs_2CO_3 (35 mg、0.108 mmol) の DMF (1 ml) 中の混合物を室温で 5 時間撹拌した。次いで、この混合物を分取 HPLC により精製して、N - t - ブチル - 8 - (1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (10 mg、59%) を白色の固体として得た。LCMS m/z [$M+H$] $^+$ 472. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.52 ~ 7.47 (m, 2 H), 7.23 ~ 7.21 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 5.46 ~ 5.38 (m, 2 H), 3.90 ~ 3.86 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.6 (t, 1 H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.25 (s, 3 H), 2.76 (t, 1 H, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.51 (s, 9 H), 1.11 (d, 3 H, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

【 0 3 8 0 】

実施例 20 . N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 8 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 194)

【化 6 1】

スキーム 19



ステップ 1：N - t - ブチル - 8 - エチニル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - ブロモ - N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (500 mg、1.05 mmol)、トリブチル (エチニル) スタナン (1.65 g、5.25 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (147 mg、0.21 mmol)、PPh₃ (110 mg、0.42 mmol)、および TEA (318 mg、3.15 mmol) の DME (10 ml) および トルエン (5 ml) 中の混合物を 140 で、マイクロ波により 5 時間加熱した。次いで、この混合物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル：200 ~ 300 メッシュ、PE：EtOAc = 10：1) により精製して、N - t - ブチル - 8 - エチニル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (390 mg、88%) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ 422.1.

【0381】

ステップ 2：N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 8 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 194)

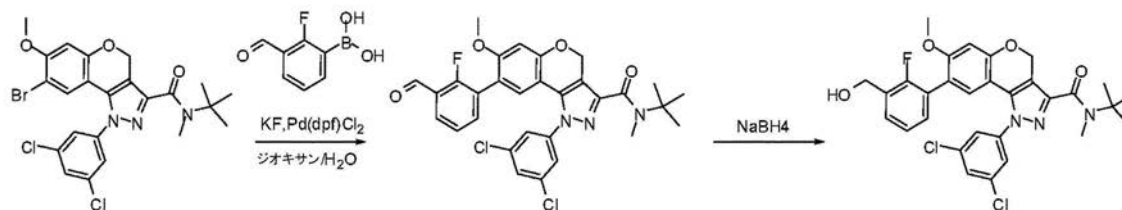
N - t - ブチル - 8 - エチニル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (110 mg、0.261 mmol)、NaN₃ (85 mg、1.306 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (103 mg、0.522 mmol) および CuSO₄ (42 mg、0.261 mmol) の t - BuOH (3 ml)、トルエン (3 ml) および 水 (3 ml) 中の混合物を、80 で、N₂ 雰囲気下に 5 時間撹拌した。次いで、この混合物をセライトでろ過し、DCM (50 ml × 3) および MeOH (5 ml × 3) で抽出して、粗生成物を得た。残渣を、分取 TLC (シリカゲル：DCM：EA = 10：1) により精製して、N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 8 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (25 mg、18%) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ 465.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.65 (s, 1H), 7.56 ~ 7.55 (m, 2H), 7.25 ~ 7.23 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.976 (s, 3H), 3.281 (s, 3H), 1.515 (s, 9H).

【0382】

実施例 21. N - t - ブチル - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 195)

【化 6 2】

スキーム 20



ステップ 1: N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - プロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.093 mmol) のジオキサン / H₂O (5 / 1、2 mL) 中の溶液に、2 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (35 mg、0.186 mmol)、KF (11 mg、0.186 mmol) および Pd (dppf) Cl₂ (14 mg、0.019 mmol) を、室温、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 90 ° で 2 時間、MW 条件下で撹拌した。反応混合物を、Combiflash (移動相: アセトニトリル / 水 (10 mM NH₄HCO₃)) により直接精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (20 mg、37%) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ 582.

【 0 3 8 3 】

ステップ 2: N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 195)

N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (20 mg、0.034 mmol) の CH₃OH (2 mL) および THF (0.5 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (2.6 mg、0.069 mmol) を添加した。混合物をろ過し、濃縮し、分取 HPLC (10 mM NH₄HCO₃) により精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 8 - (2 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (15 mg、75%) を白色の固体として得た。LCMS m/z [M + H]⁺ 584. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.31 ~ 7.22 (m, 2H), 7.09 ~ 6.97 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

【 0 3 8 4 】

実施例 22. N - (t - ブチル) - 8 - ((1SR, 2SR) - 2 - カルバモイルシクロプロピル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

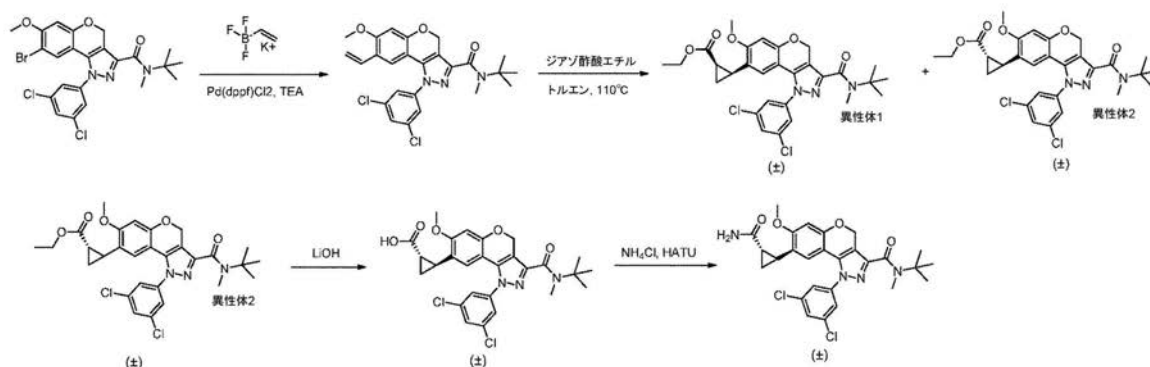
20

30

40

【化 6 3】

スキーム 21



10

ステップ 1 : N - (t - ブチル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - ビニル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

8 - プロモ - N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (100 mg、0.186 mmol)、カリウムトリフルオロ (ビニル) ボレート (5 mg、0.372 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (0.1 当量) および TEA (2 当量) の 2 mL の EtOH (0.1 mol / L) 中の混合物を、N₂ 雰囲気下で 3 時間還流させた。反応混合物を濃縮し、分取 TLC (DCM) により精製して、N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - ビニル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (85 mg、収率 : 94.44 %) を白色の固体として得た。LCMS : m / Z = 487 (M + H)⁺。

20

【 0 3 8 5 】

ステップ 2 : (1 R S , 2 S R) - エチル 2 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) シクロプロパンカルボキシレート (化合物 197) および (1 S R , 2 S R) - エチル 2 - (3 - (t - ブチル (メチル) カルバモイル) - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 8 - イル) シクロプロパンカルボキシレート (化合物 198)

30

化合物 N - t - ブチル - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 8 - ビニル - 1 , 4 - ジヒドロクロメノ [4 , 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (85 mg、0.175 mmol)、ジアゾ酢酸エチル (200 mg、1.0 当量) の 5 mL のトルエン中の混合物をシールし、110 °C で 3 日間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、異性体 1 (10 mg、10 %) を白色の固体として得ると共に、異性体 2 (25 mg、25 %) を白色の固体として得た。

化合物 197 : LCMS : m / Z = 572 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 7.53 ~ 7.51 (m , 2 H) , 7.50 ~ 7.49 (m , 1 H) , 6.82 (s , 1 H) , 6.51 (s , 1 H) , 5.44 ~ 5.33 (m , 2 H) , 3.91 ~ 3.88 (m , 2 H) , 3.78 (s , 3 H) , 3.23 (s , 3 H) , 2.25 ~ 2.23 (m , 1 H) , 2.0 ~ 1.99 (m , 1 H) , 1.48 (s , 9 H) , 1.28 ~ 1.26 (m , 1 H) , 1.17 ~ 1.15 (m , 1 H) , 1.03 ~ 1.01 (m , 3 H)。立体化学が仮に指定されている。

40

化合物 198 : LCMS : m / Z = 572 [M + H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 7.52 ~ 7.50 (m , 1 H) , 7.45 ~ 7.44 (m , 2 H) , 6.56 (s , 1 H) , 6.43 (s , 1 H) , 5.39 ~ 5.38 (m , 2 H) , 4.16 ~ 4.14 (m , 2 H) , 3.83 (s , 3 H) , 3.24 ~ 3.23 (m , 4 H)

50

), 2.54 ~ 2.50 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.44 ~ 1.39 (m, 1H), 1.29 ~ 1.26 (m, 3H), 0.92 ~ 0.89 (m, 1H). 立体化学が仮に指定されている。

【0386】

ステップ3: (1SR, 2SR) - 2 - (3 - (t - ブチル(メチル)カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 8 - イル)シクロプロパンカルボン酸(化合物204)

(1SR, 2SR) - エチル 2 - (3 - (t - ブチル(メチル)カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 8 - イル)シクロプロパンカルボキシレート(化合物198)(20mg、0.035mmol)のMeOH/H₂O(3:1)(4mL)中の溶液に、LiOH・H₂O(10当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶剤を濃縮し、分取TLC(DCM/MeOH=20:1)により精製して、2 - (3 - (t - ブチル(メチル)カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 8 - イル)シクロプロパンカルボン酸(17mg、収率: 89.5%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 544 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.51 ~ 7.50 (m, 2H), 7.45 ~ 7.44 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.40 ~ 5.38 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.56 ~ 2.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.46 ~ 1.43 (m, 2H), 1.15 ~ 1.10 (m, 1H).

10

20

【0387】

ステップ4: N - (t - ブチル) - 8 - ((1SR, 2SR) - 2 - カルバモイルシクロプロピル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - カルボキサミド(化合物201)

化合物2 - (3 - (t - ブチル(メチル)カルバモイル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 8 - イル)シクロプロパンカルボン酸(化合物204から)(10mg、0.0184mmol)、NH₄Cl(5当量)、HATU(1.2当量、8.5mg)、DIPEA(3当量)の3mLのDMF中の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N - t - ブチル - 8 - (2 - カルバモイルシクロプロピル) - 1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 7 - メトキシ - N - メチル - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - カルボキサミド(8mg、収率: 80.16%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z = 543 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.51 ~ 7.50 (m, 1H), 7.47 ~ 7.46 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.44 (bs, 1H), 5.35 ~ 5.31 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.54 ~ 2.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.45 ~ 1.40 (m, 1H), 1.34 ~ 1.30 (m, 1H), 0.89 ~ 0.84 (m, 1H).

30

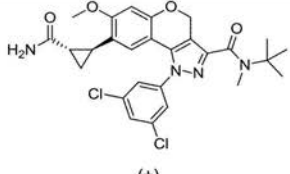
40

【0388】

以下の化合物を、スキーム21に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【0389】

【表 9 2】

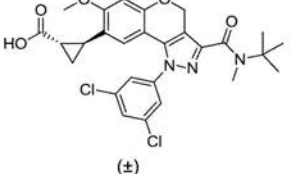
化合物		アミン 出発 材料	LC- MS	NMR
 (±) N-(t-ブチル)-8- ((SR,2SR)-2-カル バモイルシクロプロ ピル)-1-(3,5-ジク ロロフェニル)-7-メ トキシ-N-メチル- 1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール-3-カルボキサミ ド 化合物 200			m/z: 543 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51-7.50 (m, 1H). 7.47-7.46(m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.44 (bs, 1H), 5.35- 5.31 (m, 3H), 3.23 (s,3H), 3.02 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.34- 1.30 (m, 1H), 0.89-0.84 (m, 1H).

10

20

【 0 3 9 0 】

【表 9 3】

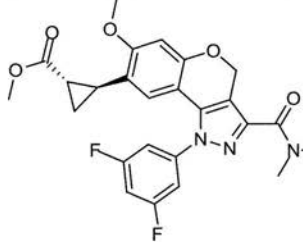
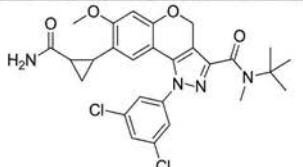
 (±) (1SR,2SR)-2-(3-(t-ブチル(メチル) カルバモイル)-1- (3,5-ジクロロフェ ニル)-7-メトキシ- 1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール- 8-イル)シクロプロ ロパンカルボン酸 化合物 203			m/z: 544 [M+H]⁺	¹H NMR (400 mHz, CDCl₃) δ 7.51-7.50 (m, 2H). 7.45-7.44 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.56- 2.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.15- 1.10 (m, 1H).
 (±) (1SR,2SR)-2-(3-(t-ブチル(メチル) カルバモイル)-1- (3,5-ジフルオロフ ェニル)-7-メトキシ- 1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール- 8-イル)シクロプロ ロパンカルボン酸 化合物 205			m/z: 512 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, クロロホルム -d) δ 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.3 Hz, 2H), 6.98 (td, <i>J</i> = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (brs, 1H), 2.50-2.54 (m, 1H), 1.49- 1.53 (m, 11H), 0.85-0.92 (m, 1H).

10

20

30

【表 9 4】

 (±) (1SR,2SR)-メチル 2-(3-(<i>t</i>-ブチル(メ チル)カルバモイ ル)-1-(3,5-ジフル オロフェニル)-7-メ トキシ-1,4-ジヒドロ クロメノ[4,3-<i>c</i>]ピラ ゾール-8-イル)シク ロプロパンカルボキ シレート 化合物 206			m/z: 526 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, クロロホルム -<i>d</i>) δ 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 6.98 (tt, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.51 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 6.7, 4.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.40 (dt, <i>J</i> = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.83-0.87 (m, 2H).
 N-(<i>t</i>-ブチル)-8- ((1SR,2SR)-2-カル バモイルシクロプ ロピル)-1-(3,5-ジ フルオロフェニル)- 7-メトキシ-N-メチ ル-1,4-ジヒドロクロ メノ[4,3-<i>c</i>]ピラゾ ール-3-カルボキサ ミド 化合物 199			m/z: 511 [M+H]⁺	¹H NMR (400 MHz, クロロホルム -<i>d</i>) δ 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 6.99 (tt, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.47 – 5.29 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.51 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 6.7, 4.3 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (dt, <i>J</i> = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 0.85 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 6.7, 4.4 Hz, 1H).

10

20

30

40

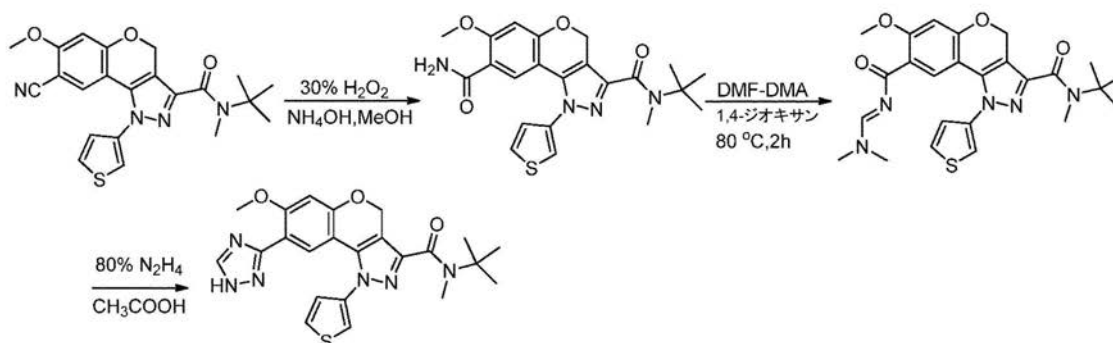
【0392】

実施例 23 . N - *t* - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル)
)- 8 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[
4, 3 - *c*]ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 207)

50

【化 6 4】

スキーム 22



10

ステップ 1 : N³ - t - ブチル - 7 - メトキシ - N³ - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3, 8 - ジカルボキサミド

N - t - ブチル - 8 - シアノ - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (200 mg、0.47 mmol)、30% H₂O₂ (2 mL) および NH₄OH (2 mL) の MeOH (10 mL) 中の混合物を 50 で一晩加熱した。室温に冷却した後、反応を EtOAc (60 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3)、塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて、N³ - t - ブチル - 7 - メトキシ - N³ - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3, 8 - ジカルボキサミド (151 mg、72%) を白色の固体として得、これをさらに精製することなく直接用いた。m/z = 441.1 [M + H]⁺。

20

【 0 3 9 3 】

ステップ 2 : (E) - N³ - t - ブチル - N⁸ - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 7 - メトキシ - N³ - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3, 8 - ジカルボキサミド

N³ - t - ブチル - 7 - メトキシ - N³ - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3, 8 - ジカルボキサミド (30 mg、0.068 mmol) および DMF - DMA (24 mg、0.20 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の混合物を 80 で 2 時間、N₂ 雰囲気下に加熱した。室温に冷却した後、次いで、反応を濃縮して、(E) - N³ - t - ブチル - N⁸ - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 7 - メトキシ - N³ - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3, 8 - ジカルボキサミド (35 mg、100%) を明るい黄色の油として得、これをさらに精製することなく直接用いた。m/z = 496 [M + H]⁺。

30

【 0 3 9 4 】

ステップ 3 : N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 8 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (化合物 207)

(E) - N³ - t - ブチル - N⁸ - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 7 - メトキシ - N³ - メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - c] ピラゾール - 3, 8 - ジカルボキサミド (10 mg、0.02 mmol) の AcOH (1 mL) 中の溶液に、0 で、80% N₂H₄ · H₂O (3 mg、0.06 mmol) を添加した。次いで、この混合物を室温で 2 時間撹拌した。次いで、反応を EtOAc (60 mL) で希釈し、水 (10 mL × 3)、NaHCO₃ (飽和) (10 mL × 3)、塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣を分取 TLC (シリカゲル : PE : EA = 1 : 1) により精製して、N - t - ブチル - 7 - メトキシ - N -

40

50

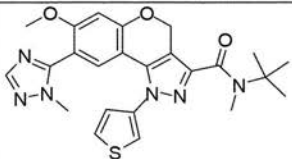
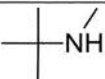
メチル - 1 - (チオフェン - 3 - イル) - 8 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジヒドロクロメノ[4, 3 - c]ピラゾール - 3 - カルボキサミド (5 mg、48%) を白色の固体として得た。m/z = 465.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.46 (br, 1H), 7.88 ~ 7.85 (m, 2H), 7.55 ~ 7.54 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【0395】

以下の化合物を、スキーム 21 に記載のものと同様の手法を用いて調製した。

【0396】

【表 95】

化合物	ヒドラジニル 出発 材料	アミン 出発 材料	LC/MS	NMR
 N-t-ブチル-7-メトキシ- N-メチル-8-(1-メチル- 1H-1,2,4-トリアゾール- 5-イル)-1-(チオフェン-3- イル)-1,4-ジヒドロクロメ ノ[4,3-c]ピラゾール-3-カ ルボキサミド 化合物 208	MeN ₂ H ₄		m/z: 479 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.87(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44(d, J=5.2 Hz, 1H), 7.20(d, J=5.2 Hz, 1H), 6.92(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.55(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.27(s, 3H), 1.51(s, 9H).

【0397】

実施例 24. CHO - FSHR 細胞におけるサイクリック AMP 産生の EC₅₀ + EC₂₀ FSH (アッセイ A)

1 ウェル当たり 2500 の Cho - FSHR - LUC - 1 - 1 - 43 細胞を、5 μl のフェノールレッドを含まない DMEM / F12 + 1% FBS 中に蒔いた。細胞を、純白の低容量プレート (Greiner 784075) の 384 穴のウェル中に、Multidrop により蒔いた。100 μl の 2 × EC₂₀ FSH / IBMX (DMEM / F12 + 0.1% BSA 中) を、Multidrop により 384 穴ウェルプレートにスタンブされた 2 μl のテスト化合物 (化合物は 1 : 50 希釈である) に細胞を添加することによりアッセイした。最終 FSH 濃度は 0.265 pM であり、最終 IBMX 濃度は 200 μM であった。化合物プレートマップは以下のとおりであった: カラム 1 : 2 μl の DMSO; カラム 2 : 2 μl の DMSO; カラム 3 ~ 12 および 13 ~ 24 : 2 μl のテスト化合物を 100% DMSO 中に 1 : 4 で希釈し、または 2 μl の FSH を DMEM / F12 + 0.1% BSA 中に 1 : 4 で希釈した。FSH の開始濃度は 50 nM であった (最終濃度は 0.5 nM であった)。さらに、カラム 23 は 2 μl の EC₁₀₀ FSH 基準 (100 ×) (DMEM / F12 + 0.1% BSA 中で希釈) を 0.5 nM の最終濃度で含有しており、カラム 24 は 2 μl の 1 mM AS707664 / 2 基準化合物 2 を含有していた。5 μl の化合物 + EC₂₀ FSH 混合物を細胞プレート (5 μl の細胞媒体中で 1 : 2 希釈) に移した。プレートを 37 °C で 1 時間インキュベートした。10 μl の混合 HTRF (CisBio # 62AM4PEC) 試薬を各ウェルに添加し、室温で 1 時間インキュベートした。プレートを、Envision にて、cAMP HTRF - 低容量 3

84穴ウェルプロトコルを用いて読み取った。読み出した情報は算出した蛍光強度比（665nm/620nm）であった。パーセント（%）で記載されている値は、FSH基準の最大応答を基準とした、一定の濃度のアゴニストでのパーセント効果（応答）を示す。以下に結果を示す。

【0398】

実施例25．ラット顆粒層EC₅₀FSH（アッセイB）

Yanofsky et al. (2006) Allosteric activation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor by selective, nonpeptide agonists (JBC 281(19):13226-13233、これは本発明の開示において参照により援用される)の教示に従ってアッセイを行った。以下に結果を示す。

【0399】

データは以下のとおり解釈される：

- + > 500 nM；
- ++ 101 ~ 500 nM；
- +++ 10 ~ 100 nM；
- ++++ < 10 nM。

【0400】

【表96】

化合物番号	アッセイ A (nM)	アッセイ B (nM)
1	++++	+++
2	++++	+++
3	++++	+++
4	+++	+
5	+++	++
6	++++	++
7	+++	++
8	++++	++
9	++++	++

10	++++	+++
11	++++	
12	++++	+++
13	+++	
14	++++	+++
15	++++	
16	++++	++
17	++++	++
18	+++	++
19	++++	++
20	++++	++
21	++++	+++

【0401】

10

20

30

【表 9 7】

22	++++	+++
23	++++	+++
24	++++	+++
25	++++	+++
26	+++	++
27	+++	+
28	++++	++
29	+++	++
30	++	++
31	+++	++
32	+++	++
33	++++	+++
34	++++	+++
35	++++	
36	++++	+++
37	+++	+
38	+++	++
39	+++	++
40	++++	+++
41	+++	++
42	++++	+++
43	++++	+++
44	++++	+++
45	++++	
46	+++	++
47	+++	
48	+++	++
49	++++	+++
50	++++	++
51	+++	++
52	+++	++
53	+++	++
54	++++	+++
55	++++	+++
56	+++	++
57	+++	++
58	+++	+
59	+++	+
60	++++	++
61	++++	+++
62	++++	+++
63	+++	++
64	+++	++
65	++++	+++
66	++++	+++

67	++++	++
68	++++	++
69	++++	+++
70	++++	+++
71	+++	++
72	++++	+++
73	++++	++
74	++++	+++
75	+++	+++
76	+++	+
77	++++	+++
78	++++	+++
79	+++	++
80	++++	++
81	+++	++
82	++++	+
83	++++	++
84	+++	++
85	+++	+
86	++++	++
87	+++	++
88	+++	++
89	++++	++
90	++++	++
91	++++	+++
92	++++	+++
93	++++	+++
94	++++	++++
95	+++	+++
96	++++	++++
97	++++	++++
98	++++	++
99	++++	+++
100	++++	+++
101	++++	+++
102	++++	+++
103	+++	+
104	+++	+
105	++++	+++
106	+++	+
107	++++	++
108	++++	+++
109	++++	+++
110	++++	+++
111	+++	++

10

20

30

40

【表 9 8】

112	+++	++
113	++++	+++
114	+++	++
115	++++	++
116	++++	+++
117	++++	+++
118	++++	+++
119	++++	++
120	++++	+++
121	+++	+
122	+++	++
123	++++	+++
124	+++	
125	++++	+++
126	+++	
127	+++	++
128	+++	
129	+++	
130	+++	++
131	+++	+++
132	+++	++
133	++++	
134	+++	+
135	++++	+++
136	++++	+++
137	++++	++
138	++++	++
139	++++	+++
140	++++	++
141	++++	+++
142	++++	+++
143	+++	
144	+	
145	++++	++
146	++++	++
147	++++	+
148	++++	+++
149	++++	+++
150	++++	+++
151	++++	+++
152		
153	++++	+++
154	++++	++++
155	++++	++++
156	++++	+++

157	++++	++++
158	++++	+++
159	++++	+++
160	++++	+++
161	++++	+++
162	++++	++
163	++++	++
164	++++	++++
165	++++	+++
166	++++	++
167	++++	+++
168	++++	++
169	++++	++
170	++++	++
171	++++	++++
172	++++	+++
173	++++	+++
174	++++	+++
175	++++	+++
176	++++	+++
177	++++	+++
178	++++	++++
179	+++	++
180	+++	
181	++++	+++
182	++++	++++
183	++++	+++
184	++++	+++
185	+++	++
186	+++	
187	++++	++
188	++++	++
189	+++	++
190	+++	+
191	+++	++
192	++	
193	+++	++
194	++++	+
195	+++	+++
196	++++	++
197	+++	+
199	++++	++
205	+++	
206	++++	++
207	++++	++
208	+++	+

10

20

30

40

【 0 4 0 3 】

実施例 2 6 . 薬学調製物

50

(A) 注射バイアル：100 g の本発明に係る活性処方成分および 5 g のリン酸水素ジナトリウムの 3 l の再蒸留水中の溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調節し、無菌ろ過し、注射バイアルに移し、無菌条件下で凍結乾燥させ、無菌条件下でシールする。各注射バイアルは 5 mg の活性処方成分を含有するものである。

【0404】

(B) 座薬：20 g の本発明に係る活性処方成分を 100 g のダイズレシチンおよび 1400 g のカカオバターと一緒に溶融した混合物を型に入れ、冷却させる。各座薬は 20 mg の活性処方成分を含有するものである。

【0405】

(C) 溶液：940 ml の再蒸留水中の 1 g の本発明に係る活性処方成分、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから溶液を調製する。pH を 6.8 に調節し、溶液を 1 l とし、放射線の照射により滅菌する。この溶液は点眼液の形態で使用が可能であった。

10

【0406】

(D) 軟膏剤：無菌条件下で 500 mg の本発明に係る活性処方成分を 99.5 g のワセリンと混合する。

【0407】

(E) 錠剤：1 kg の本発明に係る活性処方成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、各錠剤が 10 mg の活性処方成分を含有するように従来どおりプレスして錠剤を得る。

20

【0408】

(F) 被覆錠剤：錠剤を実施例 E と同様にプレスし、その後、従来どおりの方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガントゴムおよび染料のコーティングで被覆する。

【0409】

(G) カプセル：2 kg の本発明に係る活性処方成分を、各カプセルが 20 mg の活性処方成分を含有するように従来どおりの方法で硬質ゼラチンカプセルに入れる。

【0410】

(H) アンプル：1 kg の本発明に係る活性処方成分の 60 l の再蒸留水中の溶液を無菌ろ過し、アンプルに移し、無菌条件下で凍結乾燥させ、無菌条件下でシールする。各アンプルは 10 mg の活性処方成分を含有するものである。

30

【0411】

(I) 吸入噴霧：14 g の本発明に係る活性処方成分を 10 l の NaCl 等張溶液中に溶解し、この溶液をポンプ機構で市販されている噴霧容器に移す。溶液は口または鼻に噴霧可能であった。1 回のスプレーショット（約 0.1 ml）は約 0.14 mg の投与量に対応する。

【0412】

本発明の多数の実施形態が本明細書に記載されているが、基本的な実施例を変更して本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供してもよいことが明らかである。従って、本発明の範囲は、一例として表記されている特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが認識されるであろう。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/094459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 491/052(2006.01)i; A61K 31/4162(2006.01)i; A61P 15/08(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CA, Registry (STN), Caplus (STN): TOCOPHERX, pyrazole, fshr, follicle, modulatec, chromeno-		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011058149 A1 (MERCK SERONO S.A. ET AL.) 19 May 2011 (2011-05-19) pages 35-74, 139-199, 247, examples No 1, 5, 36, 65, 100, 113-118, 152, 156, 165, 212, 250, 322, 326-327, 388, 390, intermediates H.1, 7, 22, 52, intermediate L.6, intermediate O.4, intermediates P.1, 7, 8, 53, 55, intermediate T.2	1, 3-5, 9, 11, 13
X	WO 03024936 A1 (PHARMACIA CORPORATION ET AL.) 27 March 2003 (2003-03-27) page 70	1, 3, 5, 9, 11
X	US 20100215741 A1 (NEUROSCIENZE PHARMANESS S.C.A.R.L.) 26 August 2010 (2010-08-26) pages 1, 14, claims 1 and 21	1-42
X	WO 2008035356 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED ET AL.) 27 March 2008 (2008-03-27) pages 58-59, 89, examples 57-58, 60-61, 63-66, 68-72, 90	1-5, 9-10
X	US 2010216785 A1 (NEUROSCIENZE PHARMANESS S.C.A.R.L.) 26 August 2010 (2010-08-26) pages 1, 61, claim 1	1-42
X	WO 8912638 A1 (FARMITALIA CARLO ERBA S.R.L.) 28 December 1989 (1989-12-28) pages 34, 44	1, 3, 5, 9, 11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 February 2015		Date of mailing of the international search report 24 March 2015
Name and mailing address of the ISA/CN STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE P.R.CHINA (ISA/CN) 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer JIN, Ying Telephone No. (86-10)82246758

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/094459**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2014209980 A1 (MERCK PATENT GMBH ET AL.) 31 December 2014 (2014-12-31) pages 32-56, table 1, claims 1-20	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/094459**Box No. II** **Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **38-40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 38-40 are directed to methods of treatment of the human body, but the search has been carried out by the examiner and is based on the use of the claimed compound for manufacturing medicaments having the alleged effects.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/094459

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2011058149	A1	19 May 2011	JP	2013510825	A	28 March 2013
				EP	2499146	A1	19 September 2012
				CA	2778174	A1	19 May 2011
				CN	102695710	A	26 September 2012
				US	2012238545	A1	20 September 2012
				AU	2010317883	A1	03 May 2012
				MX	2012005518	A	19 June 2012
				KR	20130049766	A	14 May 2013
WO	03024936	A1	27 March 2003	ES	2286275	T3	01 December 2007
				CA	2460939	C	29 July 2008
				EP	1427706	A1	16 June 2004
				DE	60220422	D1	12 July 2007
				JP	2005510466	A	21 April 2005
				US	2003114432	A1	19 June 2003
				US	7211597	B2	01 May 2007
				EP	1427706	B1	30 May 2007
				BR	0212617	A	09 February 2005
				DE	60220422	T2	07 February 2008
				MX	PA04002682	A	18 June 2004
US	20100215741	A1	26 August 2010	US	2013017149	A1	17 January 2013
				CA	2694683	A1	25 August 2010
				EP	2223914	A1	01 September 2010
				JP	2010195785	A	09 September 2010
				IT	MI20090263	A1	26 August 2010
WO	2008035356	A2	27 March 2008	WO	2008035356	A3	16 April 2009
US	2010216785	A1	26 August 2010	JP	2010195784	A	09 September 2010
				CA	2694679	A1	25 August 2010
				EP	2223913	A1	01 September 2010
WO	8912638	A1	28 December 1989	JP	H03505204	A	14 November 1991
				DE	68910523	T2	07 April 1994
				AU	3758089	A	12 January 1990
				IL	90389	A	01 December 1992
				EP	0420883	B1	03 November 1993
				ES	2012736	A6	01 April 1990
				IL	90389	D0	18 January 1990
				CA	1337937	C	16 January 1996
				HU	T58739	A	30 March 1992
				PT	90904	A	29 December 1989
				DE	68910523	D1	09 December 1993
				EP	0420883	A1	10 April 1991
				CN	1039026	A	24 January 1990
				ZA	8904679	A	27 February 1991
				US	5166152	A	24 November 1992
				DK	300990	A	20 February 1991
WO	2014209980	A1	31 December 2014	Non			c

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ユ, ヘンリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02481, ウェルズリー, パーク レーン 25

(72)発明者 チ, チャンヘ

中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン ニュー エリア, ザンジアン ハイ-テック パーク, ハレイ ロード 998, ナンバー 5 ビルディング

(72)発明者 テンベスト, ポール

中華人民共和国 201203 シャンハイ, プドン ニュー エリア, ザンジアン ハイ-テック パーク, ハレイ ロード 998, ナンバー 5 ビルディング

(72)発明者 ナタラジャ, セルバラジ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02481, ウェルズリー, チャールズ ストリート 31

(72)発明者 パルマー, スティーブン エス.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01450, グロトン, ボストン ロード 81

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC18 EE02 FF03 FF05 GG03 HH03 HH04

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA02 MA05 NA14 ZA81 ZC41