

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-513519

(P2010-513519A)

(43) 公表日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 401/04</b> (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/497</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 35/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
<b>C 0 7 D 401/14</b> (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	
<b>C 0 7 D 417/14</b> (2006.01)	C O 7 D 417/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 178 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-542917 (P2009-542917)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成19年12月19日 (2007.12.19)		ミレニアム・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月5日 (2009.8.5)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/026034		MILLENNIUM PHARMACE
(87) 国際公開番号	W02008/079277		UTICALS, INC.
(87) 国際公開日	平成20年7月3日 (2008.7.3)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(31) 優先権主張番号	60/876,688		1 3 9, ケンブリッジ, ランズタウン
(32) 優先日	平成18年12月22日 (2006.12.22)		ストリート 40
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼインヒビター活性を有するある種のピラゾリン誘導体

## (57) 【要約】

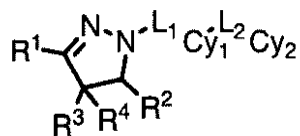
本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用なある種のピラゾリン化合物を提供する。提供するのは、式 (I) の化合物から選択される少なくとも1つの化学実体およびその薬学的に許容され得る塩である。また、本発明は、医薬組成物および種々の疾患の処置における該組成物の使用方法を提供する。また、本明細書に記載の少なくとも1つの化学実体および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。また、ヒトの障害の処置または予防のための本明細書に記載の少なくとも1つの化学実体の使用を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 4 3】



(I)

式中、

$R^1$  は、置換または非置換の 5 または 6 員の含窒素ヘテロアリール環であり、該環は、各々が任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合されており；

$R^2$  は、置換または非置換の 5 または 6 員のアリールまたはヘテロアリール環であり、該環は、各々が任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合されており；

$R^3$  は、水素、フルオロ、 $C_{1-4}$  脂肪族および  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族から選択され；

$R^4$  は、水素、フルオロ、または独立して

- OH、- O ( $C_{1-4}$  脂肪族)、- N ( $R^a$ ) ( $R^{a'}$ )、- N ( $R^a$ ) C (O) ( $C_{1-4}$  脂肪族)、- N ( $R^a$ ) C (O) N ( $R^a$ )<sub>2</sub>、- C (O) ( $C_{1-4}$  脂肪族)、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub> ( $C_{1-4}$  脂肪族) および - C (O) N ( $R^a$ )<sub>2</sub> から選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族もしくは  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族であるか；あるいは

$R^3$  と  $R^4$  は、これらが結合している炭素と一緒にあって、任意選択的に置換された 3 ~ 6 員の脂環式環または 4 ~ 7 員の複素環を形成しており；

$L_1$  は、- C (O) N  $R^a$  - ( $C R^b R^c$ )<sub>m</sub> -、- C (O) C ( $R^b$ ) = C ( $R^b$ ) - ( $C R^b R^c$ )<sub>m</sub> -、- C (O) - ( $C R^b R^c$ )<sub>m</sub> - および - SO<sub>2</sub> - ( $C R^b R^c$ )<sub>m</sub> - から選択され、式中、C (O) または SO<sub>2</sub> 官能基は、それぞれ、ピラゾリン環の窒素に結合されており；

$Cy_1$  は、

0 ~ 4 個の環窒素原子ならびに任意選択で、酸素および硫黄から選択される 1 個または 2 個のさらなる環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 5 または 6 員の芳香族環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 5 もしくは 6 員の芳香族環；

任意選択的に置換された 4 ~ 7 員の複素環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 4 ~ 7 員の複素環；ならびに

任意選択的に置換された 3 ~ 7 員の脂環式環、該 3 ~ 7 員の脂環式環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されているから選択される環系に由来する二価の基であり；

$L_2$  は、- ( $C R^b R^c$ )<sub>n</sub> - または - ( $C R^b R^c$ )<sub>n</sub> - X - ( $C R^b R^c$ )<sub>n</sub> - であり、

X は、

- O -、- C (O) -、- S -、- SO -、- SO<sub>2</sub> -、- N  $R^a$  -、- C ( $R^f$ ) = C ( $R^f$ ) -、- C - C -、- N  $R^a$  C (O) -、- C (O) N  $R^a$  -、- SO<sub>2</sub> - N  $R^a$ 、- N  $R^a$  SO<sub>2</sub> -、および - N  $R^a$  C (O) N  $R^a$  - から選択され；

10

20

30

40

50

Cy<sub>2</sub>は、

0～4個の環窒素原子ならびに任意選択で、酸素および硫黄から選択される1個または2個のさらなる環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された5または6員の芳香族環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている5もしくは6員の芳香族環；ならびに

任意選択的に置換された4～7員の複素環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている4～7員の複素環；ならびに

任意選択的に置換された3～7員の脂環式環であって、該3～7員の脂環式環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている

から選択される環系に由来する基であり；

mは、0、1および2から選択され；

各nは、独立して0、1および2から選択され；

各R<sup>a</sup>は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族であるか；あるいはR<sup>a</sup>とR<sup>a'</sup>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて独立してN、OおよびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクリル環を形成しており；

R<sup>a'</sup>は、水素、任意選択的に置換された脂肪族、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択されるか；あるいはR<sup>a'</sup>とR<sup>a</sup>は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて独立してN、OおよびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクリル環を形成しており；

各R<sup>b</sup>は、独立して、水素、フルオロ、C<sub>1</sub>～4脂肪族およびC<sub>1</sub>～4フルオロ脂肪族から選択され、各R<sup>c</sup>は、独立して、水素、フルオロ、C<sub>1</sub>～4脂肪族、C<sub>1</sub>～4フルオロ脂肪族、-OH、-O(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-C(O)(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～4脂肪族)および-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>から選択されるか；またはR<sup>b</sup>とR<sup>c</sup>は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員の脂環式環を形成しており；

各R<sup>f</sup>は、独立して、水素、フルオロ、または

-OH、-O(C<sub>1</sub>～3脂肪族)、-O(C<sub>1</sub>～3フルオロ脂肪族)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>～3脂肪族)および-N(C<sub>1</sub>～3脂肪族)<sub>2</sub>

からなる群より選択される置換基で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～3脂肪族もしくはC<sub>1</sub>～3フルオロ脂肪族基である；

ただし、

R<sup>1</sup>は、6-プロモ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-フェニル-3-キノリニルでないものとする、

の化合物およびその薬学的に許容され得る塩から選択される少なくとも1つの化学実体。

#### 【請求項2】

R<sup>1</sup>が、1個または2個の環窒素原子を有する任意選択的に置換された6員のヘテロアリール環であり、該環は、いずれも任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合されている、請求項1に記載の少なくとも1つの化学実体。

#### 【請求項3】

R<sup>1</sup>内の置換可能な各環炭素原子が、独立して、置換されていないか、またはハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-R<sup>\*</sup>、-C(R<sup>\*</sup>)=C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>、-C(R<sup>\*</sup>)C(R<sup>\*</sup>)、-OR<sup>\*</sup>、-SR<sup>\*</sup>、-S(O)R<sup>o</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>+</sup>C(O)R<sup>\*</sup>、-NR<sup>+</sup>C(O)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>+</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>、-OC(O)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>\*</sup>、-C(O)R<sup>\*</sup>、-C(O)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-N

10

20

30

40

50

$(R^+)_2C(=NR^+) - N(R^+) - C(O)R^*$ 、 $-C(=NR^+) - N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+) - N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、および  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$

で置換されており；

$R^0$  が、任意選択的に置換された脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基であり；

各  $R^*$  が、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であり；

各  $R^+$  が、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの  $R^+$  が該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の環

ヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の芳香族または非芳香族環を形成しており；ならびに

$R^1$  内の環窒素原子の 1 つが任意選択的に酸化されている、

請求項 2 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 4】

$R^1$  が、1 個または 2 個の環窒素原子を有し、任意選択的に置換された単環式の 6 員のヘテロアリール環である、請求項 3 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 5】

$R^1$  がピリジニルであり、該ピリジニル環は、置換可能な任意の環炭素原子において任意選択的に置換されており、環窒素原子が任意選択的に酸化されている、請求項 4 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 6】

$R^1$  が、置換可能な任意の環炭素原子において任意選択的に置換されたピリド - 3 - イルである、請求項 5 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 7】

$R^1$  が、独立して、

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{1*}$ 、 $-SR^{1*}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{1+})_2$ 、 $-N(R^{1+})C(O)R^{1*}$ 、 $-CO_2R^{1*}$ 、 $-C(O)N(R^{1+})_2$ 、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、任意選択的に置換された 5 もしくは 6 員のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環、任意選択的に置換された 3 ~ 6 員の脂環式環、および独立して、 $-OR^{1*}$ 、 $-SR^{1*}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{1+})_2$ 、 $-N(R^{1+})C(O)R^{1*}$ 、 $-CO_2R^{1*}$ 、および  $-C(O)N(R^{1+})_2$  からなる群より選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族または  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族基から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されたピリド - 3 - イルであり；式中、

$R^{1*}$  は、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であり；

$R^{10}$  は、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、または任意選択的に置換された 5 もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール環であり；および

各  $R^{1+}$  は、独立して、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であるか；あるいは同じ窒素原子上の 2 つの  $R^{1+}$  が該窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピロリジニル、ペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニル環を形成している、

請求項 5 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 8】

$R^1$  がピリド - 3 - イルである、請求項 7 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 9】

$R^2$  が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合された 6 員のアリール環であり、該環系が、置換可能な任意の環炭素原子において

任意選択的に置換された、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 10】

$R^2$  が、任意選択的に置換されたフェニルであり、該環は、いずれも任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合されている、請求項 9 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 11】

$R^2$  内の置換可能な各環炭素原子が、独立して、置換されていないか、またはハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C(R^*)-C(R^*)$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、および  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$  で置換されており；

$R^0$  が、任意選択的に置換された脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基であり；

各  $R^*$  が、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であり；および

各  $R^+$  が、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの  $R^+$  が該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の芳香族または非芳香族環を形成している、請求項 10 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 12】

$R^2$  が、1 つのヒドロキシ基で置換され、かつ独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{2*}$ 、 $-SR^{2*}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-N(R^{2+})_2$ 、 $-N(R^{2+})C(O)R^{2*}$ 、 $-CO_2R^{2*}$ 、 $-C(O)N(R^{2+})_2$ 、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、任意選択的に置換された 5 もしくは 6 員のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環、任意選択的に置換された 3 ~ 6 員の脂環式環、および独立して  $-OR^{2*}$ 、 $-SR^{2*}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-N(R^{2+})_2$ 、 $-N(R^{2+})C(O)R^{2*}$ 、 $-CO_2R^{2*}$ 、および  $-C(O)N(R^{2+})_2$  からなる群より選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族または  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族基から選択される 1 つまたは 2 つのさらなる基で任意選択的に置換されたフェニルであり；式中、

$R^{2*}$  は、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であり；

$R^{20}$  は、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、または任意選択的に置換された 5 もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール環であり；および

各  $R^{2+}$  は、独立して、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であるか；あるいは同じ窒素原子上の 2 つの  $R^{2+}$  が該窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成している、

請求項 11 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

【請求項 13】

$R^2$  が 2 - ヒドロキシフェニルまたは 3 - ヒドロキシフェニルであり、該基はいずれも、さらに、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $-O(C_{1-4}$  脂肪族) および  $-O(C_{1-4}$  フルオロ脂肪族) から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換されている、請求項 12 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

## 【請求項 14】

$L_1$  が  $-C(O)-$  である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

## 【請求項 15】

$L_1$  が  $-SO_2-$  である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

## 【請求項 16】

$L_1$  が  $-C(O)NH-$  である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

## 【請求項 17】

$L_2$  が  $-(CR^bR^c)_n-$  であり、 $n$  が 0 である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

10

## 【請求項 18】

$Cy_1$  が、ベンゼン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、シンノリン、シクロプロパン、シクロペンタン、シクロヘキサン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、イミダゾピリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾリジン、オキサゾール、オキサゾロピリジン、1,3-オキサチオラン、フタラジン、ピペラジン、ピペリジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロチオフェン、チアジアゾール、チアゾール、チアゾロピリジン、チオフェン、トリアジン、トリアゾール、トリアゾロピリジン、およびトリアゾロピリミジンから選択される環系に由来する二価の基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の 1 つが任意選択的に酸化されている、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

20

## 【請求項 19】

$Cy_1$  が、単環式の 5 員のアリール、ヘテロアリール、脂環式またはヘテロシクリル環に由来する二価の基であり、該環は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環窒素原子の 1 つが任意選択的に酸化されている、請求項 18 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

30

## 【請求項 20】

$Cy_1$  が、チオフェン、チアゾール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、フラン、シクロプロパン、ピロール、インドール、ピリジン、ベンゼンおよびピロリジンから選択される環系に由来する二価の基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の 1 つが任意選択的に酸化されている、請求項 18 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

## 【請求項 21】

$Cy_1$  内の置換可能な各環窒素原子が、置換されていないか、または  $-C(O)R^{5*}$ 、 $-C(O)N(R^{5+})_2$ 、 $-CO_2R^{50}$ 、 $-SO_2R^{50}$ 、 $-SO_2N(R^{5+})_2$ 、 $C_{1-4}$  脂肪族または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$ ) アルキル (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) で置換されており；

40

$Cy_1$  内の置換可能な各飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^{5*})_2$ 、もしくは  $-R^5$  で置換されており；

$Cy_1$  内の置換可能な各不飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $R^5$  で置換されており；

$R^5$  が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{5*}$ 、 $-SR^{5*}$ 、 $-SO_2R^{50}$ 、 $-N(R^{5+})_2$ 、 $-N(R^{5+})C(O)-$ 、 $-CO_2R^{5*}$ 、 $-C(O)N(R^{5+})_2$ 、 $C$

50

$C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、任意選択的に置換された 5 もしくは 6 員のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル環、任意選択的に置換された 3 ~ 6 員の脂環式環、または独立して、 $-OR^{5*}$ 、 $-N(R^{5+})_2$ 、 $-N(R^{5+})C(O)-$ 、 $-SO_2N(R^{5+})_2$ 、 $-CO_2R^{5*}$ 、および  $-C(O)N(R^{5+})_2$  からなる群より選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_4$  脂肪族もしくは  $C_1 \sim C_4$  フルオロ脂肪族基であり；式中、

$R^{5*}$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  脂肪族、 $C_1 \sim C_4$  フルオロ脂肪族、または  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であり；

$R^{5\circ}$  は、 $C_1 \sim C_4$  脂肪族、 $C_1 \sim C_4$  フルオロ脂肪族、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、または任意選択的に置換された 5 もしくは 6 員のアリールまたはヘテロアリール環であり；

各  $R^{5+}$  は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_4$  脂肪族、 $C_1 \sim C_4$  フルオロ脂肪族、または  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_4$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であるか；あるいは同じ窒素原子上の 2 つの  $R^{5+}$  が該窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成している、

請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 22】

$Cy_2$  が、ベンゼン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキシン、ベンゾジオキサール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、シンノリン、シクロヘキサン、シクロペンタン、ジヒドロベンゾフラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾピリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキサゾロピリジン、フタラジン、ピペラジン、ピペリジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアゾール、チアゾロピリジン、チオフェン、トリアジン、トリアゾール、トリアゾロピリジン、およびトリアゾロピリミジンから選択される環系に由来する基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の 1 つが任意選択的に酸化されている、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 23】

$Cy_2$  が、ベンゼン、ベンゾジオキシン、ベンゾジオキサール、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾフラン、フラン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラゾール、チアゾールおよびチオフェンから選択される環系に由来する基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の 1 つが任意選択的に酸化されている、請求項 22 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 24】

$Cy_2$  内の置換可能な各環窒素原子が、置換されていないか、または  $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^\circ$ 、 $-SO_2R^\circ$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$  脂肪族、 $-R^r$ 、 $-T-R^r$ 、もしくは  $-T-R^s$  で置換されており；

$Cy_2$  内の置換可能な各飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、もしくは  $-R^6$  で置換されており；

$Cy_2$  内の置換可能な各不飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $R^6$  で置換されており；

$R^6$  が、 $C_1 \sim C_4$  脂肪族、 $C_1 \sim C_4$  フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^r$ 、 $-R^s$ 、 $-T-R^r$ 、 $-T-R^s$ 、 $-V-T-R^s$ 、 $-V-T-R^r$ 、および  $-V-R^r$  から選択され；

10

20

30

40

50

各 T が独立して、独立して  $C_{1-3}$  脂肪族、 $C_{1-3}$  フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および  $-C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  アルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、 $-N(R^a)-$ 、 $-C(=NR^a)-N(R^a)-$ 、 $-C(NR^a)=N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)-C(=NR^a)-$ 、 $-N(R^a)-C(O)-$ 、または  $-C(O)N(R^a)-$  で任意選択的に分断されており；

V が、 $-C(R^f)=C(R^f)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-C(=NR^a)-N(R^a)-$ 、 $-C(NR^a)=N(R^a)-$ 、および  $-N(R^a)-C(=NR^a)-$  から選択され；

各  $R^r$  が、独立して、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、および任意選択的に置換された脂環式環から選択され；

各  $R^s$  が、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C-C-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-S(O)R^o$ 、 $-SO_2R^o$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^o$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^o$ 、および  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$  から選択され；式中、

$R^o$  は、任意選択的に置換された脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基であり；

各  $R^*$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であり；および

各  $R^+$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの  $R^+$  が該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の芳香族または非芳香族環を形成している、請求項 23 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 25】

$Cy_2$  の置換可能な環炭素原子が 0 ~ 2 個の  $R^6$ （このとき、 $R^6$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $-R^s$ 、 $-T-R^s$ 、 $-R^r$  および  $-T-R^r$  から選択される）で置換されている、請求項 24 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 26】

$R^6$  が、ハロ、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $R^s$ （このとき、 $R^s$  は、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、モルホリン-4-イル、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  脂肪族)、 $-O(C_{1-4}$  フルオロ脂肪族)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$  脂肪族)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$  脂肪族)、もしくは  $-C(O)N(C_{1-4}$  脂肪族)である）、または  $-T-R^s$ （このとき、 $R^s$  は、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  脂肪族)、 $-O(C_{1-4}$  フルオロ脂肪族)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$  脂肪族)、もしくは  $-N(C_{1-4}$  脂肪族) $_2$ である）である、請求項 25 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 27】

$R^3$  が水素である、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 28】

$R^4$  が水素である、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 29】

式 (I) の化合物が、表 1 または表 2 に示した化合物から選択される、請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化学実体。

#### 【請求項 30】

請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化学実体および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50



## 【請求項 3 1】

ヒト患者への投与のために製剤化された、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 2】

ヒトの障害の処置または予防のための請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化学実体の使用。

## 【請求項 3 3】

障害が、R a f キナーゼ活性によって引き起こされるか、媒介されるか、または悪化するものであることを特徴とする、請求項 3 2 に記載の使用。

## 【請求項 3 4】

患者に請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化学実体を投与することを含む処置または予防を必要とする患者における癌の処置または予防のための方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ある種のプロテインキナーゼインヒビター、特に、R a f キナーゼのインヒビターに関する。本発明はまた、医薬組成物および種々の疾患の処置における該組成物の使用方法を提供する。

## 【背景技術】

## 【0002】

プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からタンパク質アクセプター上の S e r、T h r または T y r 残基へのリン酸基の転移を行なう、構造が関連した酵素の大きなファミリーを構成している。非常に多くの細胞機能、例えば、D N A 複製、細胞周期進行、エネルギー代謝、ならびに細胞の成長および分化が、プロテインキナーゼによって媒介される可逆性のタンパク質リン酸化事象によって調節される。さらに、プロテインキナーゼ活性は、癌などのいくつかの疾患状態に関与している。これまでに知られている > 1 0 0 を超える優性癌遺伝子のうち、多くは、ヒトの癌において変異および / または過剰発現されることがわかっている受容体および細胞質内プロテインキナーゼをコードしている（非特許文献 1）。したがって、プロテインキナーゼの標的は、近年のほとんどの創薬の取り組みにおいて注目されており、いくつかのプロテインキナーゼインヒビターは規制認可が得られている（非特許文献 2；非特許文献 3 に概説）。

20

30

## 【0003】

増殖因子 / サイトカイン刺激に応答して活性化される細胞内シグナル伝達経路により、増殖、分化および細胞死などの機能が制御されることがわかっている（非特許文献 4）。一例は R a s - R a f - M E K - E R K 経路であり、これは、受容体チロシンキナーゼ活性化によって制御される。細胞膜での R a s タンパク質の活性化により、補助（a c c e s s o r y）因子および R a f のリン酸化と漸増がもたらされ、次いで、リン酸化によって活性化される。R a f の活性化により、M E K および E R K の下流での活性化がもたらされる。E R K は、いくつかの細胞質内基質および核内基質（例えば、E L K および E t s - ファミリー転写因子）を有し、細胞の成長、生存および遊走に関与している遺伝子を調節する（非特許文献 5；非特許文献 6）。その結果、この経路は、腫瘍細胞の増殖および新脈管形成の重要なメディエータとなっている。例えば、構成的に活性な B - R a f の過剰発現により、非形質転換細胞において癌遺伝子事象が誘発され得る（非特許文献 7）。例えば、R a s および / または R a f 変異の活性化による該経路の異常な活性化は、さまざまな腫瘍型の悪性表現型と関連することがわかっている（非特許文献 8；非特許文献 9；非特許文献 10；非特許文献 11；非特許文献 12）。B - R a f の変異の活性化は黒色腫の 6 0 ~ 7 0 % に見られる。変異型 B - R a f - V 5 9 9 E を担持する黒色腫細胞は形質転換され、細胞増殖、E R K シグナル伝達および細胞バイオリティは、変異型 B - R a f の機能に依存性である（非特許文献 13）。この変異は、従来より文献では V 5 9 9 E と称されているが、実際には、変異バリンは 6 0 0 位に存在している（非特許文献 7）。

40

50

## 【 0 0 0 4 】

R a f 異性体には A - R a f、B - R a f および C - R a f ( R a f - 1 ) の 3 つが存在し、これらはすべて、R a s の下流エフェクターとしての機能を果たし得る。これらは有意な配列類似性を示すが、同時に、有意な生化学的および機能的な違いに加えて、発生においても異なる役割を示す。特に、B - R a f の高い基礎キナーゼ活性により、なぜ、この異性体のみの変異型がヒトの癌に見られるのかが説明され得る。とは言うものの、該異性体は、M E K - E R K シグナル伝達カスケードの癌遺伝子 R a s 誘導型活性化の助長において重複機能を示す ( 非特許文献 7 )。M E K - E R K 経路による R a f シグナル伝達に加え、C - R a f ( および場合によっては B - R a f および A - R a f ) が、抗アポトーシスタンパク質の B H 3 ファミリーとの相互作用により細胞の生存に直接関与する別の経路によってシグナル伝達している可能性があるいくつかの証拠がある ( 非特許文献 1 4 )。

10

## 【 0 0 0 5 】

R a f キナーゼのインヒビターによって R a s - R a f シグナル伝達カスケードが遮断され、それにより、癌などの増殖性障害の処置のための新たな方法が提供されることが予測され得る。したがって、R a f キナーゼ活性の新たなインヒビターの必要性が存在する。

## 【 先行技術文献 】

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 0 6 】

20

【 非特許文献 1 】 B l u m e - J e n s e n および H u n t e r , N a t u r e , 4 1 1 : 3 5 5 - 3 6 5 ( 2 0 0 1 )

【 非特許文献 2 】 F i s c h e r , C u r r . M e d . C h e m . , 1 1 : 1 5 6 3 ( 2 0 0 4 )

【 非特許文献 3 】 D a n c e y および S a u s v i l l e , N a t u r e R e v . D r u g D i s c . , 2 : 2 9 6 ( 2 0 0 3 )

【 非特許文献 4 】 C h i l o e c h e s および M a r a i s , I n T a r g e t s f o r C a n c e r T h e r a p y ; T r a n s c r i p t i o n F a c t o r s a n d O t h e r N u c l e a r P r o t e i n s , 1 7 9 - 2 0 6 ( L a T h a n g u e および B a n d a r a 編 , T o t o w a , H u m a n a P r e s s 2 0 0 2 )

30

【 非特許文献 5 】 M a r a i s ら , J . B i o l . C h e m . , 2 7 2 : 4 3 7 8 - 4 3 8 3 ( 1 9 9 7 )

【 非特許文献 6 】 P e y s s o n n a u x および E y c h e n e , B i o l . C e l l , 9 3 - 5 3 - 6 2 ( 2 0 0 1 )

【 非特許文献 7 】 W e l l b r o c k ら , C a n c e r R e s . , 6 4 : 2 3 3 8 - 2 3 4 2 ( 2 0 0 4 )

【 非特許文献 8 】 B o s , H e m a t o l . P a t h o l . , 2 : 5 5 - 6 3 ( 1 9 8 8 )

【 非特許文献 9 】 D o w n w a r d , N a t u r e R e v . C a n c e r , 3 : 1 1 - 2 2 ( 2 0 0 3 )

40

【 非特許文献 1 0 】 K a r a s a r i d e s ら , O n c o g e n e , 2 3 : 6 2 9 2 - 6 2 9 8 ( 2 0 0 4 )

【 非特許文献 1 1 】 T u v e s o n , C a n c e r C e l l , 4 : 9 5 - 9 8 ( 2 0 0 3 )

【 非特許文献 1 2 】 B o s , C a n c e r R e s , 4 9 : 4 6 8 2 - 4 6 8 9 ( 1 9 8 9 )

【 非特許文献 1 3 】 K a r a s a r i d e s ら , O n c o g e n e , 2 3 : 6 2 9 2 - 6 2 9 8 ( 2 0 0 4 )

【 非特許文献 1 4 】 W e l l b r o c k ら , N a t u r e R e v . : M o l . C e l l

50

B i o l . , 5 : 8 7 5 ( 2 0 0 4 )

【発明の概要】

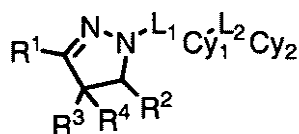
【課題を解決するための手段】

【0007】

提供するものは、式 ( I ) の化合物：

【0008】

【化1】



(I)

10

【0009】

から選択される少なくとも1つの化学実体 ( c h e m i c a l e n t i t y ) およびその薬学的に許容され得る塩であり、式中、

$R^1$  は、置換または非置換の5または6員の含窒素ヘテロアリール環であり、該環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されており；

$R^2$  は、置換または非置換の5または6員のアリールまたはヘテロアリール環であり、該環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されており；

$R^3$  は、水素、フルオロ、 $C_{1-4}$  脂肪族および  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族から選択され；

$R^4$  は、水素、フルオロ、または独立して、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^a)$  ( $R^a$  )、 $-N(R^a)C(O)(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$  および  $-C(O)N(R^a)_2$  から選択される1つもしくは2つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族もしくは  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族であるか；あるいは

$R^3$  と  $R^4$  は、これらが結合している炭素と一緒に、任意選択的に置換された3～6員の脂環式環または4～7員の複素環を形成しており；

$L_1$  は、 $-C(O)NR^a - (CR^bR^c)_m -$ 、 $-C(O)C(R^b) = C(R^b) - (CR^bR^c)_m -$ 、 $-C(O) - (CR^bR^c)_m -$ 、および  $-SO_2 - (CR^bR^c)_m -$  から選択され、式中、 $C(O)$  または  $SO_2$  官能基は、それぞれ、ピラゾリン環の窒素に結合されており；

$Cy_1$  は、

0～4個の環窒素原子ならびに任意選択で、酸素および硫黄から選択される1個または2個のさらなる環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された5または6員の芳香族環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている5もしくは6員の芳香族環；

任意選択的に置換された4～7員の複素環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている4～7員の複素環；ならびに

任意選択的に置換された3～7員の脂環式環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている3～7員の脂環式環

から選択される環系に由来する二価の基であり；

$L_2$  は、 $-(CR^bR^c)_n -$  または  $-(CR^bR^c)_n - X - (CR^bR^c)_n -$  であり、

$X$  は、

$-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(R^f) = C$

20

30

40

50

( $R^f$ ) -、-C-C-、-NR<sup>a</sup>C(O)-、-C(O)NR<sup>a</sup>-、-SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>-、および-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>-から選択され；

Cy<sub>2</sub>は、

0～4個の環窒素原子ならびに任意選択で、酸素および硫黄から選択される1個または2個のさらなる環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された5または6員の芳香族環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている5もしくは6員の芳香族環；ならびに

任意選択的に置換された4～7員の複素環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている4～7員の複素環；ならびに

任意選択的に置換された3～7員の脂環式環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている3～7員の脂環式環から選択される環系に由来する基であり；

mは、0、1および2から選択され；

各nは、独立して0、1および2から選択され；

各R<sup>a</sup>は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族であるか；あるいはR<sup>a</sup>とR<sup>a'</sup>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて独立してN、OおよびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクリル環を形成しており；

R<sup>a'</sup>は、水素、任意選択的に置換された脂肪族、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択されるか；あるいはR<sup>a'</sup>とR<sup>a</sup>が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて独立してN、OおよびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された4～8員のヘテロシクリル環を形成しており；

各R<sup>b</sup>は、独立して、水素、フルオロ、C<sub>1</sub>～4脂肪族およびC<sub>1</sub>～4フルオロ脂肪族から選択され、各R<sup>c</sup>は、独立して、水素、フルオロ、C<sub>1</sub>～4脂肪族、C<sub>1</sub>～4フルオロ脂肪族、-OH、-O(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-C(O)(C<sub>1</sub>～4脂肪族)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～4脂肪族)および-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>から選択されるか；あるいはR<sup>b</sup>とR<sup>c</sup>が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3～6員の脂環式環を形成しており；

各R<sup>f</sup>は、独立して、水素、フルオロ、または-OH、-O(C<sub>1</sub>～3脂肪族)、-O(C<sub>1</sub>～3フルオロ脂肪族)、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>～3脂肪族)および-N(C<sub>1</sub>～3脂肪族)<sub>2</sub>からなる群より選択される置換基で任意選択的に置換されたC<sub>1</sub>～3脂肪族もしくはC<sub>1</sub>～3フルオロ脂肪族基である；

ただし、

R<sup>1</sup>は、6-プロモ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-フェニル-3-キノリニルでないものとする。

【0010】

また、本明細書に記載の少なくとも1つの化学実体および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

また、ヒトの障害の処置または予防のための本明細書に記載の少なくとも1つの化学実体の使用を提供する。

【0012】

また、患者に本明細書に記載の少なくとも1つの化学実体を投与することを含む、処置または予防を必要とする患者における癌の処置または予防のための方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

## 【0013】

本発明の化学実体には、上記で一般的に示したものが包含され、さらに、本明細書に開示した類型、下位類型および種によって明示されるものである。本明細書で用いる用語は、特に記載のない限り、以下に定義する意味に従うものとする。

## 【0014】

用語「R a f」および「R a f キナーゼ」は互換的に使用し、特に記載のない限り、R a f キナーゼ酵素ファミリーの任意の構成員、例えば限定されないが、異性体 A - R a f、B - R a f、および C - R a f をいう。また、このような酵素および対応する遺伝子を、本文献では、これらの用語の変形体、例えば、R A F、r a f；B R A F、B - r a f、b - r a f；C R A F、C - r a f、c - r a f、R a f - 1 および C - R a f - 1 と称する場合がある。

10

## 【0015】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で用いる場合、完全に飽和しているか、または1つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環状の  $C_{1 \sim 12}$  炭化水素を意味する。例えば、好適な脂肪族基としては、置換または非置換の線状、分枝鎖または環状のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基およびそのハイブリッド形（（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）が挙げられる。種々の実施形態において、脂肪族基は、1 ~ 12、1 ~ 8、1 ~ 6、1 ~ 4、または1 ~ 3の炭素数を有する。

20

## 【0016】

用語「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」（単独または長い用語の一部として使用）は、1 ~ 12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の脂肪族基をいう。本発明の目的のため、用語「アルキル」は、脂肪族基を分子の残部に結合させている炭素原子が飽和炭素原子である場合に使用する。しかしながら、アルキル基は、他の炭素原子に不飽和を含んでいてもよい。したがって、アルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、アリル、プロパギル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

## 【0017】

本発明の目的のため、用語「アルケニル」は、脂肪族基を分子の残部に結合させている炭素原子が炭素 - 炭素二重結合の一部を形成している場合に使用する。アルケニル基としては、限定されないが、ビニル、1 - プロペニル、1 - ブテニル、1 - ペンテニル、および1 - ヘキセニルが挙げられる。

30

## 【0018】

本発明の目的のため、用語「アルキニル」は、脂肪族基を分子の残部に結合させている炭素原子が炭素 - 炭素三重結合の一部を形成している場合に使用する。アルキニル基としては、限定されないが、エチニル、1 - プロピニル、1 - ブチニル、1 - ペンチニル、および1 - ヘキシニルが挙げられる。

## 【0019】

用語「脂環式」（単独または長い用語の一部として使用）は、3 ~ 約14個の構成員を有する飽和または部分不飽和の環状脂肪族の環系をいい、該脂肪族の環系は、任意選択的に置換されている。一部のある実施形態では、脂環式は、3 ~ 8個または3 ~ 6個の環炭素原子を有する単環式炭化水素である。非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、およびシクロオクタジエニルが挙げられる。一部のある実施形態では、脂環式は、6 ~ 12個、6 ~ 10個、または6 ~ 8個の環炭素原子を有する橋絡型または縮合型の二環式炭化水素であり、該二環式の環系内の任意の環は3 ~ 8個の構成員を有する。

40

## 【0020】

一部のある実施形態では、脂環式環上の隣接する2つの置換基が介在環原子と一緒に、O、NおよびSからなる群より選択される0 ~ 3個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に

50

置換された縮合された5～6員の芳香族または3～8員の非芳香族環を形成している。したがって、用語「脂環式」は、1つ以上のアリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクリル環に縮合された脂肪族環を包含する。非限定的な例としては、結合基または結合点が脂肪族環上にあるインダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサニル、デカヒドロナフチル、またはテトラヒドロナフチルが挙げられる。

#### 【0021】

用語「アリアル」および「アラ- (ar- )」(単独または長い用語の一部として使用、例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリアルオキシアルキル」)は、1～3個の環(各々は、任意選択的に置換されている)を含む $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭化水素をいう。好ましくは、アリール基は $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。アリール基としては、限定されないが、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。一部の実施形態では、アリール環上の隣接する2つの置換基が介在環原子と一緒に、O、NおよびSからなる群より選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、任意選択的に置換された縮合された5～6員の芳香族または4～8員の非芳香族環を形成している。したがって、用語「アリアル」は、本明細書で用いる場合、アリール環が1つ以上のヘテロアリアル、脂環式またはヘテロシクリル環に縮合されており、その結合基または結合点が該芳香族環上にある基を包含する。かかる縮合環系の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、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサニル、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、フルオレニル、インダニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、フェノキサジニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサソリルが挙げられる。アリール基は、単環式、二環式、三環式または多環式、好ましくは単環式、二環式または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。用語「アリアル」は、用語「アリール基」、「アリール部分」および「アリール環」と互換的に用いていることがあり得る。

10

20

#### 【0022】

置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価の基は、置換フェニレン基と命名されている。環炭素原子からの1個の水素原子の除去により名称が「-イル」で終わる一価の多環式炭化水素基から誘導される二価の基は、対応する一価の基の名称に「-エン」付けることにより命名され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基はナフチレンと称される。

30

#### 【0023】

「アラルキル」または「アリアルアルキル」基は、アルキル基に共有結合されたアリール基(いずれも、独立して、任意選択的に置換されている)を包含する。好ましくは、アラルキル基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、または $C_6 \sim C_{10}$ アリール( $C_1 \sim C_3$ )アルキル、例えば限定されないが、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルである。

#### 【0024】

用語「ヘテロアリアル」および「ヘテロアラ-」(単独または長い用語の一部として使用、例えば、ヘテロアラルキル、または「ヘテロアラルコキシ」)は、5～14個の環原子、好ましくは5、6、9または10個の環原子を有し；環状アレイ内で共有されている電子を6、10または14個有し；炭素原子に加えて1～4個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性の窒素の任意の第4級化形態を包含する。したがって、ヘテロアリアルの環原子に関して用いる場合、用語「窒素」は、酸化型窒素(ピリジンN-オキシドの場合のような)を包含する。また、5員のヘテロアリアル基の一部の窒素原子は置換可能であり、これを、以下にさらに定義する。ヘテロアリアル基としては、限定されないが、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テト

40

50

ラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン、ピロロピリジン、イミダゾピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、トリアゾロピリジン、ピロロピリミジン、プリン、およびトリアゾロピリミジンに由来する基が挙げられる。本明細書で用いる場合、語句「～に由来する基」は、親複素芳香族環系からの水素基の除去によって生じる一価の基を意味する。該基（すなわち、分子の残部へのヘテロアリアル結合点）は、親ヘテロアリアル環系の任意の環上の置換可能な任意の位置に作出され得る。

#### 【0025】

一部のある実施形態では、ヘテロアリアル上の隣接する2つの置換基が介在環原子と一緒に、O、NおよびSからなる群より選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、任意選択的に置換された縮合された5～6員の芳香族または4～8員の非芳香族環を形成している。したがって、用語「ヘテロアリアル」および「ヘテロアラ-」はまた、本明細書で用いる場合、複素芳香族環が1つ以上のアリアル、脂環式またはヘテロシクリル環に縮合されており、その結合基または結合点が該複素芳香族環上にある基を包含する。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、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、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。ヘテロアリアル基は、単環式、二環式、三環式または多環式、好ましくは単環式、二環式または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または「ヘテロアリアル基」と互換的に用いていることがあり得、該用語はいずれも、任意選択的に置換された環を包含する。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリアルで置換されているアルキル基をいい、該アルキル部分およびヘテロアリアル部分は、独立して、任意選択的に置換されている。

#### 【0026】

本明細書で用いる場合、用語「芳香族環」および「芳香族環系」は、0～6個、好ましくは0～4個の環ヘテロ原子を有し、環状アレイ内で共有されている電子を6、10または14個有する任意選択的に置換された単環式、二環式または三環式基をいう。したがって、用語「芳香族環」および「芳香族環系」は、アリアル基とヘテロアリアル基の両方を包含する。

#### 【0027】

本明細書で用いる場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式基」および「複素環」は互換的に使用し、飽和または部分不飽和のいずれかであって、炭素原子に加えて上記規定のヘテロ原子を1個以上、好ましくは1～4個有する、安定な3～7員の単環式部分または縮合された7～10員もしくは橋絡された6～10員の二環式の複素環式部分をいう。複素環の環原子に関して用いる場合、用語「窒素」は、置換されている窒素を包含する。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクリル環では、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルの場合など)、NH(ピロリジニルの場合など)、または<sup>+</sup>NR(N置換ピロリジニルの場合など)であり得る。複素環は、その懸垂基に、安定な構造がもたせられる任意のヘテロ原子または炭素原子で結合されたものであり得、任意の環原子が任意選択的に置換されたものであり得る。例えば、少なくとも1つの窒素原子を有する複素環は、該窒素原子によって結合されたものであり得る。かかる飽和または部分不飽和の複素環式基の例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、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

10

20

30

40

50

ジニルが挙げられる。

【0028】

一部のある実施形態では、複素環上の隣接する2つの置換基が介在環原子と一緒に、O、NおよびSからなる群より選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された縮合された5～6員の芳香族または3～8員の非芳香族環を形成している。したがって、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式基は、本明細書において互換的に使用し、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリアル、ヘテロアリアルまたは脂環式環（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）に縮合されており、その結合基または結合点が該ヘテロシクリル環上にある基を包含する。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式または多環式、好ましくは単環式、二環式または三環式、より好ましくは単環式または二環式であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」はヘテロシクリルで置換されているアルキル基をいい、該アルキル部分およびヘテロシクリル部分は、独立して、任意選択的に置換されている。

10

【0029】

環原子からの1個の水素原子の除去により名称が「-イル」で終わる一価のヘテロアリアル基から誘導される二価の基は、対応する一価の基の名称に「-エン」付けることにより命名され、例えば、2つの結合点を有するピリジル基はピリジレンと称される。

【0030】

本明細書で用いる場合、用語「部分不飽和」は、環原子間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和」は、多数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義したアリアルまたはヘテロアリアル部分は含まないことを意図する。

20

【0031】

用語「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合によっては1つ以上のハロゲン原子で置換されている脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基をいう。本明細書で用いる場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。用語「フルオロ脂肪族」は、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族（例えば、ペルフルオロ脂肪族基）をいう。フルオロ脂肪族基の例としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2-トリフルオロエチル、1,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられる。

30

【0032】

用語「リンカー基」または「リンカー」は、化合物の2つの部分を接続する有機部分を意味する。リンカーは、典型的には、酸素もしくは硫黄などの原子、-NH-、-CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)NH-などの単位、またはアルキレン鎖などの原子鎖を含む。リンカーの分子量は、典型的には、約14～200の範囲、好ましくは14～96の範囲であり、長さは原子約6個までである。一部のある実施形態では、リンカーはC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキレン鎖である。

【0033】

用語「アルキレン」は、二価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」はポリメチレン基、すなわち-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（式中、nは正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2または2～3である）である。置換されたアルキレン鎖は、1つ以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられたポリメチレン基である。好適な置換基としては、置換された脂肪族基について後述するものが挙げられる。また、アルキレン鎖は、1つ以上の位置が脂肪族基または置換された脂肪族基で置換されたものであってもよい。

40

【0034】

また、アルキレン鎖は、官能基で任意選択的に分断されたものであり得る。アルキレン鎖は、内部メチレン単位が官能基で置き換えられている場合、官能基で「分断」されている。適当な「分断官能基」としては、-C(R\*)=C(R\*)-、-C-C-、-O-

50



、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^+)-$ 、 $-N(R^+)-$ 、 $-N(R^+)CO-$ 、 $-N(R^+)C(O)N(R^+)-$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-$ 、 $-N(R^+)-C(=NR^+)-$ 、 $-N(R^+)CO_2-$ 、 $-N(R^+)SO_2-$ 、 $-N(R^+)SO_2N(R^+)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^+)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^+)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)-$ 、 $-C(NR^+)=N-$ 、 $-C(=NR^+)-O-$ 、 $-C(OR^+)=N-$ 、 $-C(R^0)=N-O-$ 、または $-N(R^+)-N(R^+)-$ が挙げられる。各 $R^+$ は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの $R^+$ が、該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えてN、OおよびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する4～8員の芳香族または非芳香族環を形成している。各 $R^+$ は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基である。

10

## 【0035】

$-O-$ で「分断」された $C_3 \sim 6$ アルキレン鎖の例としては、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3O(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$ 、および $-(CH_2)_4O(CH_2)-$ が挙げられる。官能基で「分断」されたアルキレン鎖の他の例としては、 $-CH_2ZCH_2-$ 、 $-CH_2Z(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2Z(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2Z(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2ZCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2Z(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2Z(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_3Z(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_3Z(CH_2)_2-$ 、および $-(CH_2)_4Z(CH_2)-$ （式中、Zは、上記の「分断官能基」の1つである）が挙げられる

20

明確にする目的で、本明細書に記載の二価の基はすべて（例えば、上記のアルキレン鎖リンカーならびに可変部 $L_1$ 、 $L_2$ およびXなど）は、左から右に読むものとし、該可変部が示された式または構造は、対応して左から右に読むものとする。

## 【0036】

当業者には、分断を有するアルキレン鎖が官能基に結合される場合、ある種の組合せは、医薬用途に十分に安定でないことが認識されよう。安定または化学的に実現可能な化合物のみが本発明の範囲に含まれる。安定または化学的に実現可能な化合物は、約 $-80 \sim 約+40$ 、好ましくは $-20 \sim 約+40$ の温度で、湿気の下または他の化学的に反応性の条件下、少なくとも1週間維持した場合、その化学構造が実質的に改変されないもの、または患者への治療的もしくは予防的投与に有用であるのに充分長期間、その完全性が維持される化合物である。

30

## 【0037】

用語「置換されている」は、本明細書で用いる場合、指定した部分の水素基が特定の置換基の基で置き換えられていることを意味するが、該置換によって、安定または化学的に実現可能な化合物がもたらされるものとする。用語「置換可能な」は、指定した原子に関して用いる場合、該原子に結合している水素基が、適当な置換基の基で置き換え可能であることを意味する。

40

## 【0038】

語句「1つ以上の置換基」は、本明細書で用いる場合、1つから利用可能な結合部位の数に基づいて可能な最大数までの置換基であるいくつかの置換基をいうが、上記の安定性および化学的実現可能性の条件が満たされているものとする。特に記載のない限り、任意選択的に置換された基は、その置換可能な各位置に置換基を有していてもよく、該置換基は同じであっても異なってもいづれでもよい。

## 【0039】

本明細書で用いる場合、用語「独立して選択される」は、単一の化合物の所与の可変部の多数ある例の場合で、同じまたは異なる選択肢（value）が選択され得ることを意

50

味する。一例として、式 (I) の化合物において、 $R^1$  が 2 つの置換基で置換される場合、各置換基は、該置換基について規定した選択肢の群から選択され、選択される 2 つの選択肢は同じであっても異なってもよい。

#### 【0040】

アリール (アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどのアリール部分を含む) またはヘテロアリール (ヘテロアラルキルおよびヘテロアラルコキシなどのヘテロアリール部分を含む) 基は、1 つ以上の置換基を含むものであってもよい。アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適当な置換基の例としては、- ハロ、-  $\text{NO}_2$ 、-  $\text{CN}$ 、-  $\text{R}^*$ 、-  $\text{C}(\text{R}^*) = \text{C}(\text{R}^*)_2$ 、-  $\text{C}(\text{C} - \text{R}^*)$ 、-  $\text{OR}^*$ 、-  $\text{SR}^\circ$ 、-  $\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、-  $\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、-  $\text{SO}_3\text{R}^*$ 、-  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{R}^\circ$ 、-  $\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、-  $\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、-  $\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{O} - \text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{O} - \text{CO}_2\text{R}^*$ 、-  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{CO}_2\text{R}^*$ 、-  $\text{C}(\text{O}) - \text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+) - \text{OR}^*$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+) - \text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{OR}^*$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^+) - \text{OR}^*$ 、-  $\text{C}(=\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+) - \text{OR}^*$ 、-  $\text{C}(\text{R}^\circ) = \text{N} - \text{OR}^*$ 、-  $\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、-  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、-  $\text{O} - \text{P}(\text{O}) - \text{OR}^*$ 、および -  $\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+) - \text{N}(\text{R}^+)_2$  (式中、 $\text{R}^\circ$  は、任意選択的に置換された脂肪族、アリール、またはヘテロアリール基であり、 $\text{R}^+$  および  $\text{R}^*$  は上記規定のとおりであるか、または隣接する 2 つの置換基がその介在原子と一緒にあって、N、O および S からなる群より選択される 0 ~ 3 個の環原子を有する 5 ~ 6 員の不飽和もしくは部分不飽和環を形成している) が挙げられる。

10

20

#### 【0041】

脂肪族基または非芳香族複素環は、1 つ以上の置換基で置換されたものであってもよい。脂肪族基または非芳香族複素環飽和炭素上の適当な置換基の例としては、限定されないが、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記で挙げたもの、および以下のもの:  $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N} - \text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N} - \text{OR}^*$ 、 $=\text{N} - \text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N} - \text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ 、 $=\text{N} - \text{NH}\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、または  $=\text{N} - \text{R}^*$  (式中、各  $\text{R}^*$  および  $\text{R}^\circ$  は上記規定のとおりである) が挙げられる。さらに、同じ炭素原子上の 2 つの置換基が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換された 3 ~ 6 員のスピロ環状脂環式環を形成していてもよい。

30

#### 【0042】

ヘテロアリールまたは非芳香族複素環の置換可能な窒素原子上の好適な置換基としては、-  $\text{R}^*$ 、-  $\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{CO}_2\text{R}^*$ 、-  $\text{C}(\text{O}) - \text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、-  $\text{SO}_2\text{R}^*$ 、-  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、-  $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、-  $\text{C}(=\text{NH}) - \text{N}(\text{R}^*)_2$ 、および -  $\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^*$  (式中、各  $\text{R}^*$  は上記規定のとおりである) が挙げられる。また、ヘテロアリールまたは非芳香族複素環の環窒素原子は、酸化されて対応する N - ヒドロキシまたは N - オキシド化合物を形成していてもよい。酸化された環窒素原子を有するかかるヘテロアリールの非限定的な例は、N - オキシドピリジルである。

40

#### 【0043】

用語「約」は、本明細書において、およそ、範囲、ほぼまたは前後を意味するために用いる。数値範囲に関して用語「約」を用いる場合、その範囲は、示した数値の上限および下限を拡張することにより加減される。一般に、本明細書では、数値を、記載した値の上下 10 % の分散で加減するために用語「約」を用いる。

#### 【0044】

本明細書で用いる場合、用語「を含む」は、「限定されないが、~を含む」ことを意味する。

50

## 【 0 0 4 5 】

当業者には、本発明のある種の化合物が互変異性形態で存在し得ることが自明であり、該化合物のかかる互変異性形態はすべて、本発明の範囲に含まれる。特に記載のない限り、本明細書に示した構造はまた、すべての幾何（または配座）異性体、すなわち、（Z）と（E）の二重結合異性体および（Z）と（E）の配座異性体、ならびに該構造のすべての立体化学形態；すなわち、各不斉中心に対するR形およびS形も含むことを意図する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマー混合物およびジアステレオマー混合物が、本発明の範囲に含まれる。混合物の立体異性体の1つを別の立体異性体に対して富化する場合、該混合物は、例えば、少なくとも50%、75%、90%、99%、または99.5%エナンチオマー過剰であるものを含むものであり得る。

10

## 【 0 0 4 6 】

特に記載のない限り、本明細書に示した構造はまた、1つ以上の同位体高含有原子の存在のみが異なる化合物も含むことを意図する。例えば、水素原子が重水素もしくは三重水素で置き換えられていること、または炭素原子が $^{13}\text{C}$  - もしくは $^{14}\text{C}$  - 高含有炭素に置き換えられていること以外は、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲に含まれる。

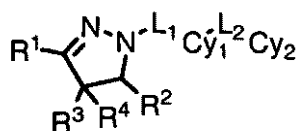
## 【 0 0 4 7 】

提供するの、式（I）：

## 【 0 0 4 8 】

20

## 【 化 2 】



(I)

## 【 0 0 4 9 】

から選択される少なくとも1つの化学実体の化合物およびその薬学的に許容され得る塩であり、式中、

$R^1$  は、置換または非置換の5または6員の含窒素ヘテロアリール環であり、該環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されており；

30

$R^2$  は、置換または非置換の5または6員のアリールまたはヘテロアリール環であり、該環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されており；

$R^3$  は、水素、フルオロ、 $C_{1-4}$  脂肪族および $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族から選択され；

$R^4$  は、水素、フルオロ、または独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{N}(R^a)$  ( $R^a$  )、 $-\text{N}(R^a)\text{C}(\text{O})(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(R^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(C_{1-4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$  および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^a)_2$  から選択される1つもしくは2つの置換基で任意選択的に置換された $C_{1-4}$  脂肪族もしくは $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族であるか；あるいは

40

$R^3$  と $R^4$  は、これらが結合している炭素と一緒に、任意選択的に置換された3~6員の脂環式環または4~7員の複素環を形成しており；

$L_1$  は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a - (\text{CR}^b\text{R}^c)_m -$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^b) = \text{C}(\text{R}^b) - (\text{CR}^b\text{R}^c)_m -$ 、 $-\text{C}(\text{O}) - (\text{CR}^b\text{R}^c)_m -$ 、および $-\text{SO}_2 - (\text{CR}^b\text{R}^c)_m -$  から選択され、式中、 $\text{C}(\text{O})$  または $\text{SO}_2$  官能基は、それぞれ、ピラゾリン環の窒素に結合されており；

$\text{Cy}_1$  は、

0~4個の環窒素原子ならびに任意選択で、酸素および硫黄から選択される1個または

50

2 個のさらなる環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 5 または 6 員の芳香族環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 5 もしくは 6 員の芳香族環；

任意選択的に置換された 4 ~ 7 員の複素環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 4 ~ 7 員の複素環；ならびに

任意選択的に置換された 3 ~ 7 員の脂環式環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 3 ~ 7 員の脂環式環

から選択される環系に由来する二価の基であり；

$L_2$  は、 $-(CR^bR^c)_n-$  または  $-(CR^bR^c)_n-X-(CR^bR^c)_n-$  であり、

X は、

$-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^a-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^f)=\text{C}(\text{R}^f)-$ 、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2-$ 、および  $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$

から選択され；

$Cy_2$  は、

0 ~ 4 個の環窒素原子ならびに任意選択で、酸素および硫黄から選択される 1 個または 2 個のさらなる環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 5 または 6 員の芳香族環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 5 もしくは 6 員の芳香族環；ならびに

任意選択的に置換された 4 ~ 7 員の複素環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 4 ~ 7 員の複素環；ならびに

任意選択的に置換された 3 ~ 7 員の脂環式環であって、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環（各々は、任意選択的に置換されている）に任意選択的に縮合されている 3 ~ 7 員の脂環式環

から選択される環系に由来する基であり；

m は、0、1 および 2 から選択され；

各 n は、独立して 0、1 および 2 から選択され；

各  $R^a$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族であるか；あるいは  $R^a$  と  $R^a$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて独立して N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 4 ~ 8 員のヘテロシクリル環を形成しており；

$R^a$  は、水素、任意選択的に置換された脂肪族、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたヘテロシクリルから選択されるか；あるいは  $R^a$  と  $R^a$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて独立して N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する任意選択的に置換された 4 ~ 8 員のヘテロシクリル環を形成しており；

各  $R^b$  は、独立して、水素、フルオロ、 $C_{1-4}$  脂肪族および  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族から選択され、各  $R^c$  は、独立して、水素、フルオロ、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{N}(R^a)_2$ 、 $-\text{N}(R^a)\text{C}(\text{O})(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$  および  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^a)_2$  から選択されるか；あるいは  $R^b$  と  $R^c$  が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員の脂環式環を形成しており；

各  $R^f$  は、独立して、水素、フルオロ、または  $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-3} \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{O}(C_{1-3} \text{ フルオロ脂肪族})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_{1-3} \text{ 脂肪族})$  および  $-\text{N}(C_{1-3} \text{ 脂肪族})_2$  からなる群より選択される置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-3}$  脂肪族

10

20

30

40

50

もしくは  $C_1 \sim 3$  フルオロ脂肪族基である；

ただし、

$R^1$  は、6 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - キノリニルでないものとする。

【0050】

一部のある実施形態では、 $R^1$  が、1個または2個の環窒素原子を有する任意選択的に置換された6員のヘテロアリール環であり、該環は、いずれも任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合されている。

【0051】

一部のある実施形態では、 $R^1$  内の置換可能な各環炭素原子が、独立して、置換されていないか、または

ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C \equiv C-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、および  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$

で置換されており；式中、

$R^0$  は、任意選択的に置換された脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基であり；

各  $R^*$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であり；

各  $R^+$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの  $R^+$  が該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えてN、OおよびSから選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する4～8員の芳香族または非芳香族環を形成しており；ならびに

$R^1$  内の環窒素原子の1つが任意選択的に酸化されている。

【0052】

一部のある実施形態では、 $R^1$  が、1個または2個の環窒素原子を有し、任意選択的に置換された単環式の6員のヘテロアリール環である。一部のある実施形態では、 $R^1$  がピリジニルであり、該ピリジニル環は、置換可能な任意の環炭素原子において任意選択的に置換されており、環窒素原子が任意選択的に酸化されている。一部のある実施形態では、 $R^1$  が、置換可能な任意の環炭素原子において任意選択的に置換されたピリド - 3 - イルである。

【0053】

一部のある実施形態では、 $R^1$  が、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{1*}$ 、 $-SR^{1*}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{1+})_2$ 、 $-N(R^{1+})C(O)R^{1*}$ 、 $-CO_2R^{1*}$ 、 $-C(O)N(R^{1+})_2$ 、 $C_{6 \sim 10}$  アリール (ar) ( $C_1 \sim 4$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、任意選択的に置換された5もしくは6員のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環、任意選択的に置換された3～6員の脂環式環、および独立して、 $-OR^{1*}$ 、 $-SR^{1*}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-N(R^{1+})_2$ 、 $-N(R^{1+})C(O)R^{1*}$ 、 $-CO_2R^{1*}$ 、および  $-C(O)N(R^{1+})_2$  からなる群より選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim 4$  脂肪族または  $C_1 \sim 4$  フルオロ脂肪族基から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたピリド - 3 - イルであり；式中、

$R^{1*}$  は、水素、 $C_1 \sim 4$  脂肪族、 $C_1 \sim 4$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6 \sim 10}$  アリール ( $C_1 \sim 4$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であり；

$R^{10}$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族、 $C_1 \sim 4$  フルオロ脂肪族、 $C_{6 \sim 10}$  アリール ( $C_1 \sim 4$

10

20

30

40

50

アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であるか、または任意選択的に置換された5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール環であり; ならびに

各  $R^{1+}$  は、独立して、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であるか; あるいは同じ窒素原子上の2つの  $R^{1+}$  が該窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成している。

【0054】

一部のある実施形態では、 $R^1$  がピリド-3-イルである。

【0055】

一部のある実施形態では、 $R^2$  が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合された6員のアリール環であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子において任意選択的に置換されている。

【0056】

一部のある実施形態では、 $R^2$  が、任意選択的に置換されたフェニルであり、該環は、いずれも任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロ脂肪族環に任意選択的に縮合されている。一部のある実施形態では、 $R^2$  内の置換可能な各環炭素原子は、独立して、置換されていないか、またはハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C(R^*)-C(R^*)$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、および  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$  で置換されており;

$R^0$  が、任意選択的に置換された脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基であり;

各  $R^*$  が、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であり; ならびに

各  $R^+$  が、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの  $R^+$  が該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えてN、OおよびSから選択される0~2個の環ヘテロ原子を有する4~8員の芳香族または非芳香族環を形成している。

【0057】

一部のある実施形態では、 $R^2$  が、1つのヒドロキシ基で置換され、かつ独立して  $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{2*}$ 、 $-SR^{2*}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-N(R^{2+})_2$ 、 $-N(R^{2+})C(O)R^{2*}$ 、 $-CO_2R^{2*}$ 、 $-C(O)N(R^{2+})_2$ 、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、任意選択的に置換された5もしくは6員のアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環、任意選択的に置換された3~6員の脂環式環、ならびに独立して  $-OR^{2*}$ 、 $-SR^{2*}$ 、 $-SO_2R^{20}$ 、 $-N(R^{2+})_2$ 、 $-N(R^{2+})C(O)R^{2*}$ 、 $-CO_2R^{2*}$ 、および  $-C(O)N(R^{2+})_2$  からなる群より選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族または  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族基から選択される1つまたは2つのさらなる基で任意選択的に置換されたフェニルであり; 式中、

$R^{2*}$  は、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であり;

$R^{20}$  は、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、または任意選択的に置換された5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール環であり; および

各  $R^{2+}$  が、独立して、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)

10

20

30

40

50

）であるか；あるいは同じ窒素原子上の2つの $R^2$ が該窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成している。

#### 【0058】

一部のある実施形態では、 $R^2$ が2-ヒドロキシフェニルまたは3-ヒドロキシフェニルであり、該基はいずれも、さらに、-F、-Cl、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、-O( $C_1 \sim 4$ 脂肪族)および-O( $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族)から選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換されている。特定のある実施形態では、 $R^2$ が2-ヒドロキシフェニルであり、該基は、さらに、-F、-Cl、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、-O( $C_1 \sim 4$ 脂肪族)および-O( $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族)から選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換されている。

10

#### 【0059】

一部のある実施形態では、 $R^3$ が水素である。

#### 【0060】

一部のある実施形態では、 $R^4$ が水素である。

#### 【0061】

一部のある実施形態では、 $L_1$ が-C(O)-である。一部の他のある実施形態では、 $L_1$ が-SO<sub>2</sub>-である。一部の他のある実施形態では、 $L_1$ が-C(O)NH-である。

#### 【0062】

一部のある実施形態では、 $L_2$ が、-C( $R^b$ )( $R^c$ )<sub>n</sub>-、-O-、-C( $R^b$ )( $R^c$ )-O-、-O-C( $R^b$ )( $R^c$ )-、-N( $R^a$ )-、-C( $R^b$ )( $R^c$ )-N( $R^a$ )-、-N( $R^a$ )-C( $R^b$ )( $R^c$ )-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-N( $R^a$ )-C( $R^b$ )( $R^c$ )-、-N( $R^a$ )-SO<sub>2</sub>-C( $R^b$ )( $R^c$ )-、-C-C-、-C( $R^b$ )( $R^c$ )-N( $R^a$ )-C(O)-、および-C( $R^b$ )( $R^c$ )-S-C( $R^b$ )( $R^c$ )-からなる群より選択される。かかる一部のある実施形態では、 $L_2$ は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-O-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-NH-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-、-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-C-C-、-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-、および-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-からなる群より選択される。特定のある実施形態では、 $L_2$ は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-O-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NH-、および-SO<sub>2</sub>-からなる群より選択される。特定のある特別な実施形態では、 $L_2$ が-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、nが0である。

20

30

#### 【0063】

一部のある実施形態では、 $Cy_1$ が、ベンゼン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、シンノリン、シクロプロパン、シクロペンタン、シクロヘキサン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、イミダゾピリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾリジン、オキサゾール、オキサゾロピリジン、1,3-オキサチオラン、フタラジン、ピペラジン、ピペリジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロチオフェン、チアジアゾール、チアゾール、チアゾロピリジン、チオフェン、トリアジン、トリアゾール、トリアゾロピリジン、およびトリアゾロピリミジンから選択される環系に由来する二価の基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の1つが任意選択的に酸化されている。

40

#### 【0064】

一部のある実施形態では、 $Cy_1$ が、単環式の5員のアリール、ヘテロアリール、脂環式またはヘテロシクリル環に由来する二価の基であり、該環は、置換可能な任意の環炭素

50

原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環窒素原子の1つが任意選択的に酸化されている。

#### 【0065】

一部のある実施形態では、 $Cy_1$  は、チオフエン、チアゾール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、フラン、シクロプロパン、ピロール、インドール、ピリジン、ベンゼンおよびピロリジンから選択される環系に由来する二価の基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の1つが任意選択的に酸化されている。

#### 【0066】

一部のある実施形態では、 $Cy_1$  内の置換可能な各環窒素原子が、置換されていないか、または  $-C(O)R^{5*}$ 、 $-C(O)N(R^{5+})_2$ 、 $-CO_2R^{50}$ 、 $-SO_2R^{50}$ 、 $-SO_2N(R^{5+})_2$ 、 $C_{1-4}$  脂肪族または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)) で置換されており；

$Cy_1$  内の置換可能な各飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^{5*})_2$ 、もしくは  $-R^5$  で置換されており；

$Cy_1$  内の置換可能な各不飽和環炭素原子が、置換されていないか、もしくは  $R^5$  で置換されており；

$R^5$  が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{5*}$ 、 $-SR^{5*}$ 、 $-SO_2R^{50}$ 、 $-N(R^{5+})_2$ 、 $-N(R^{5+})C(O)-$ 、 $-CO_2R^{5*}$ 、 $-C(O)N(R^{5+})_2$ 、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、任意選択的に置換された5もしくは6員のアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル環、任意選択的に置換された3～6員の脂環式環、または独立して、 $-OR^{5*}$ 、 $-N(R^{5+})_2$ 、 $-N(R^{5+})C(O)-$ 、 $-SO_2N(R^{5+})_2$ 、 $-CO_2R^{5*}$ 、および  $-C(O)N(R^{5+})_2$  からなる群より選択される1つもしくは2つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  脂肪族もしくは  $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族基であり；式中、

$R^{5*}$  は、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であり；

$R^{50}$  は、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている)、または任意選択的に置換された5もしくは6員のアリールまたはヘテロアリール環であり；

各  $R^{5+}$  は、独立して、水素、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、または  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-4}$  アルキル) (そのアリール部分は任意選択的に置換されている) であるか；あるいは同じ窒素原子上の2つの  $R^{5+}$  が該窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されたピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、またはモルホリニル環を形成している。

#### 【0067】

一部のある実施形態では、 $Cy_2$  が、ベンゼン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキシン、ベンゾジオキサール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、シンノリン、シクロヘキサン、シクロペンタン、ジヒドロベンゾフラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾピリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、モルホリン、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキサゾロピリジン、フタラジン、ペラジン、ペリリジン、プテリジン、プリン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロロピリジン、ピロロピリミジン、キナゾリン、キノリン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チアゾロピリジン、チオフエン、トリアジン、トリアゾール、トリアゾロピリジン、およびトリアゾロピリミジンから選択される環系に由来する基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の1つが任意選択的に酸化されている。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 6 8 】

一部のある実施形態では、 $C_{y2}$  は、ベンゼン、ベンゾジオキシン、ベンゾジオキソール、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾフラン、フラン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラゾール、チアゾールおよびチオフエンから選択される環系に由来する基であり、該環系は、置換可能な任意の環炭素原子および置換可能な任意の環窒素原子において任意選択的に置換されており、環系内の環窒素原子の1つが任意選択的に酸化されている。

## 【 0 0 6 9 】

一部のある実施形態では、 $C_{y2}$  内の置換可能な各環窒素原子が、置換されていないか、または  $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $-R^r$ 、 $-T-R^r$ 、もしくは  $-T-R^s$  で置換されており；

$C_{y2}$  内の置換可能な各飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、もしくは  $-R^6$  で置換されており；

$C_{y2}$  内の置換可能な各不飽和環炭素原子が、置換されていないか、または  $R^6$  で置換されており；

$R^6$  が、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^r$ 、 $-R^s$ 、 $-T-R^r$ 、 $-T-R^s$ 、 $-V-T-R^s$ 、 $-V-T-R^r$ 、および  $-V-R^r$  から選択され；

各  $T$  が独立して、独立して  $C_{1-3}$  脂肪族、 $C_{1-3}$  フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$  アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および  $-C(O)NH(C_{1-4}$  アルキル) から選択される1つまたは2つの置換基で任意選択的に置換された  $C_{1-4}$  アルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、 $-N(R^a)-$ 、 $-C(=NR^a)-N(R^a)-$ 、 $-C(NR^a)=N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)-C(=NR^a)-$ 、 $-N(R^a)-C(O)-$ 、または  $-C(O)N(R^a)-$  で任意選択的に分断されており；

$V$  が、 $-C(R^f)=C(R^f)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-C(=NR^a)-N(R^a)-$ 、 $-C(NR^a)=N(R^a)-$ 、および  $-N(R^a)-C(=NR^a)-$  から選択され；

各  $R^r$  が、独立して、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、および任意選択的に置換された脂環式環から選択され；

各  $R^s$  が、独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-R^*$ 、 $-C(R^*)=C(R^*)_2$ 、 $-C-C-R^*$ 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^*$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+CO_2R^0$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+SO_2R^0$ 、および  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$  から選択され；式中、

$R^0$  は、任意選択的に置換された脂肪族、アリールまたはヘテロアリール基であり；

各  $R^*$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であり；および

各  $R^+$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基であるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの  $R^+$  が該窒素原子と一緒にあって、該窒素原子に加えて  $N$ 、 $O$  および  $S$  から選択される0～2個の環ヘテロ原子を有する4～8員の芳香族または非芳香族環を形成している。

## 【 0 0 7 0 】

一部のある実施形態では、 $C_{y2}$  の置換可能な環炭素原子が、0～2個の  $R^6$  で置換されており、このとき、 $R^6$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $-R^s$ 、 $-T-R^s$ 、 $-R^r$ 、および  $-T-R^r$  から選択される。一部のある実施形態では、 $R^6$  が、ハロ、 $C_{1-4}$  脂肪族、 $C_{1-4}$  フルオロ脂肪族、 $-R^s$  であり、このとき、 $R^s$

10

20

30

40

50

は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、モルホリン-4-イル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ フルオロ脂肪族})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、または $-\text{T}-\text{R}^s$ （式中、 $\text{R}^s$  は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ フルオロ脂肪族})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、または $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ である）である。

【0071】

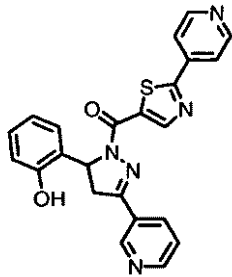
式(I)の化合物の具体例を、以下に表1に示す。

【0072】

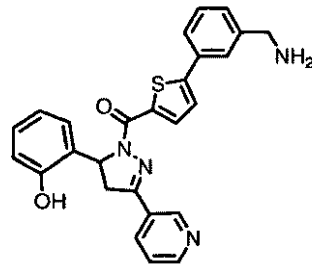
【表1-1】

10

表1: Rafキナーゼインヒビター

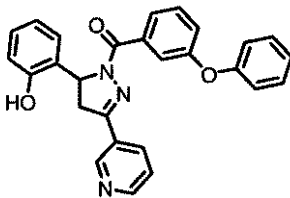


I-1

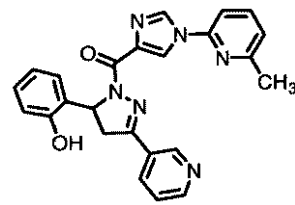


I-2

20

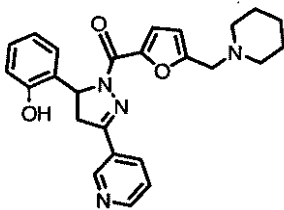


I-3

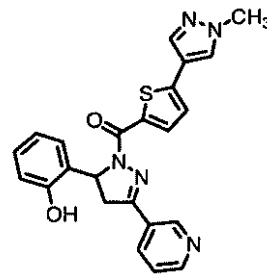


I-4

30



I-5

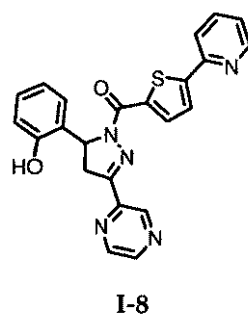
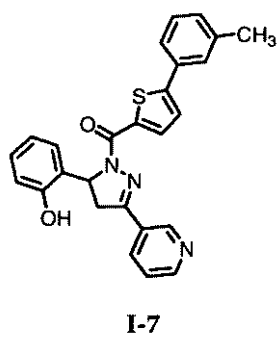


I-6

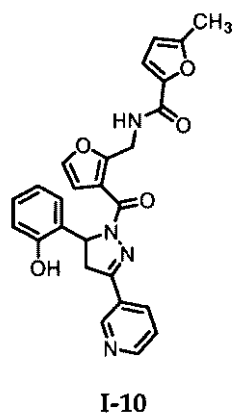
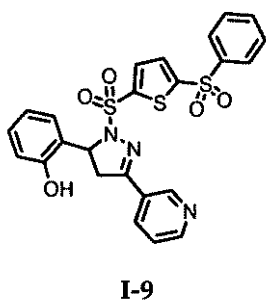
40

【0073】

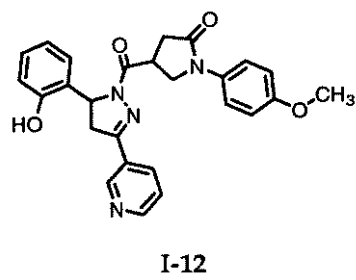
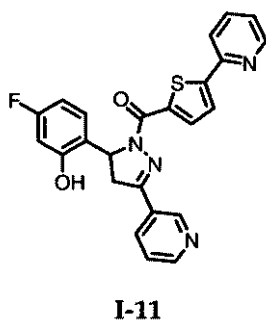
【表 1 - 2】



10



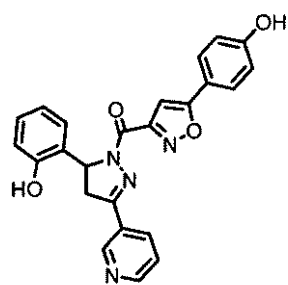
20



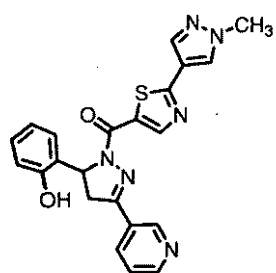
30

【 0 0 7 4 】

【表 1 - 3】

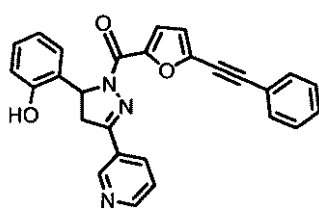


I-13

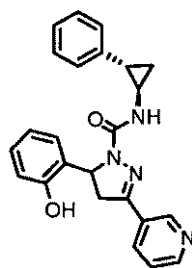


I-14

10

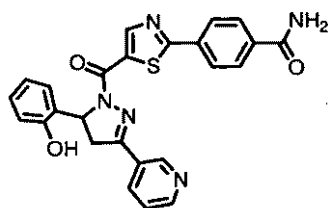


I-15

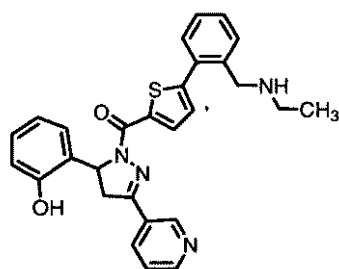


I-16

20



I-17

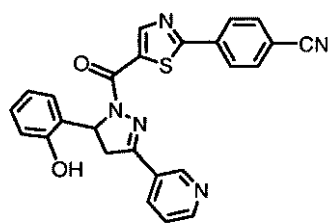


I-18

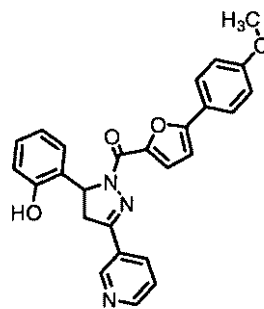
30

【 0 0 7 5 】

【表 1 - 4】

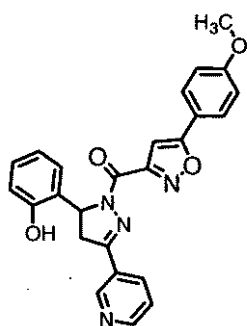


I-19

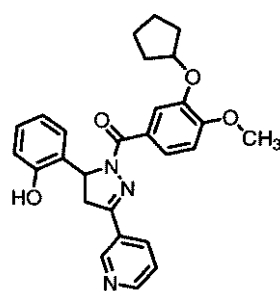


I-20

10

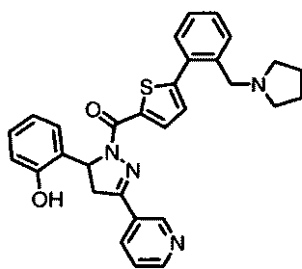


I-21

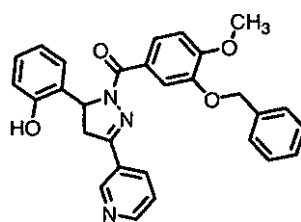


I-22

20



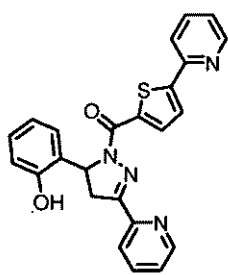
I-23



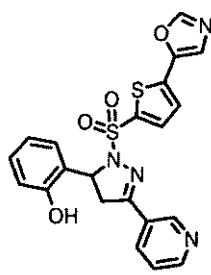
I-24

30

【表 1 - 5】

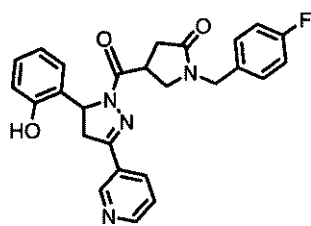


I-25

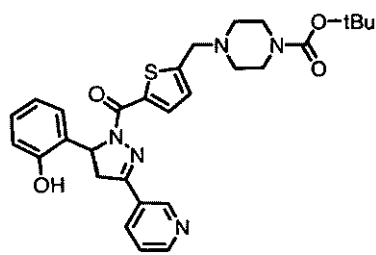


I-26

10

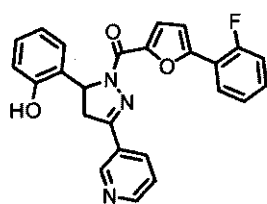


I-27

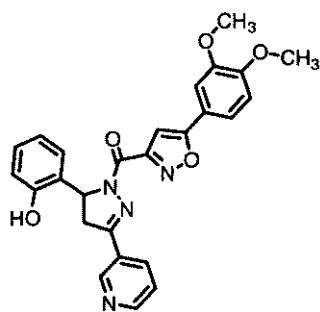


I-28

20



I-29

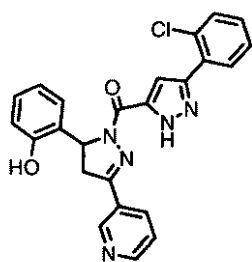


I-30

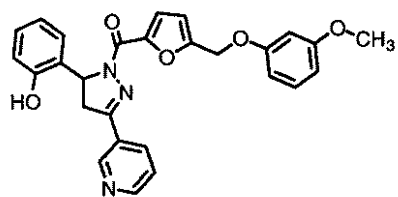
30

【 0 0 7 7 】

【表 1 - 6】

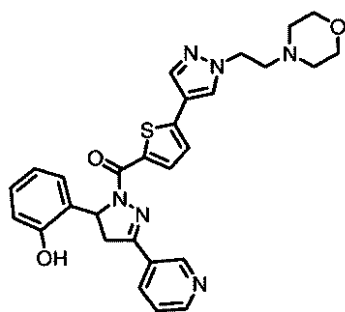


I-31

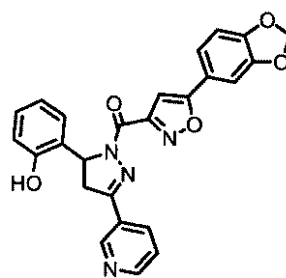


I-32

10

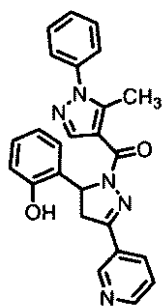


I-33

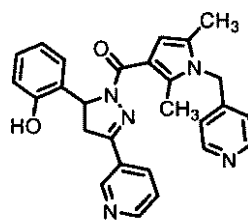


I-34

20



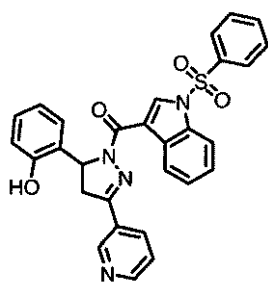
I-35



I-36

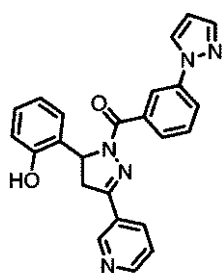
30

【表 1 - 7】



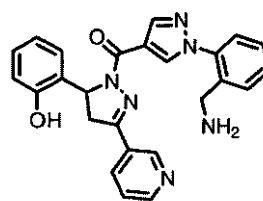
I-37

10

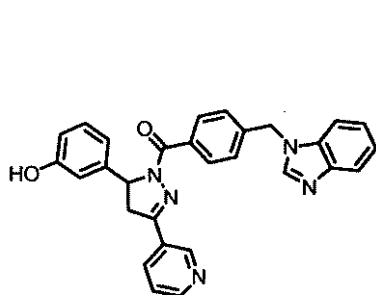


I-39

20

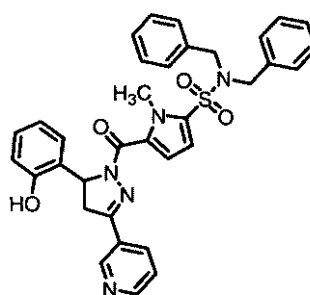


I-40



I-41

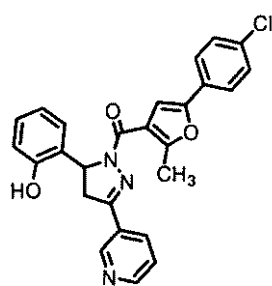
30



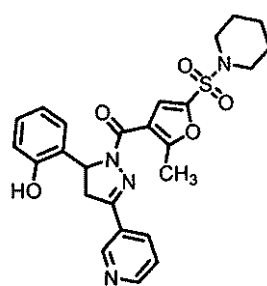
I-42



【表 1 - 8】

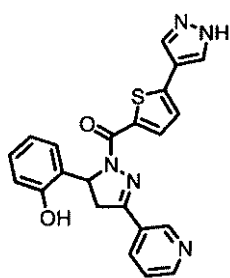


I-43

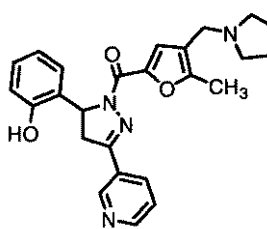


I-44

10

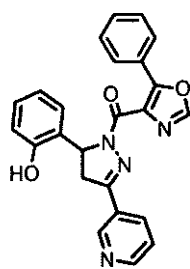


I-45

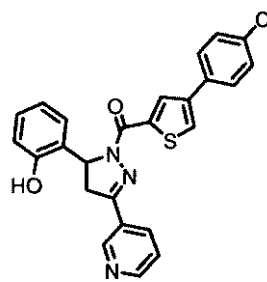


I-46

20



I-47

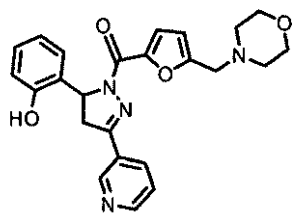


I-48

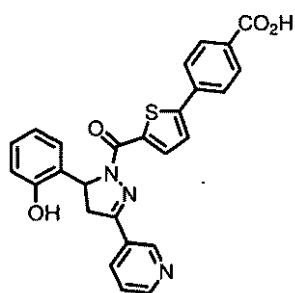
30

【 0 0 8 0 】

【表 1 - 9】

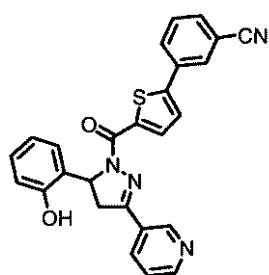


I-49

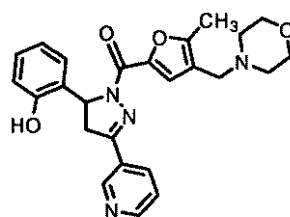


I-50

10

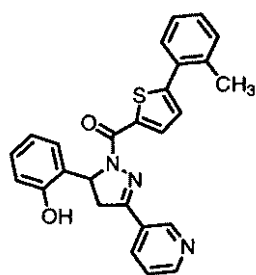


I-51

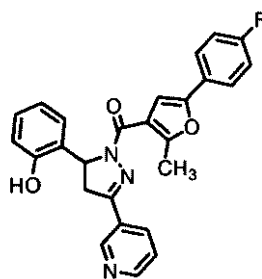


I-52

20



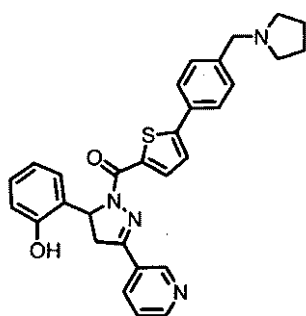
I-53



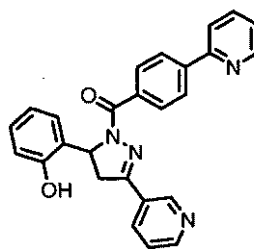
I-54

30

【表 1 - 10】

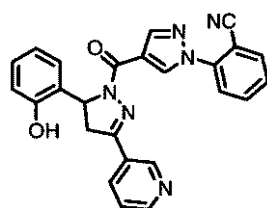


I-56

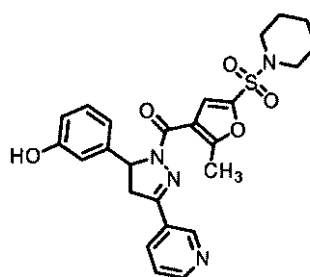


I-57

10

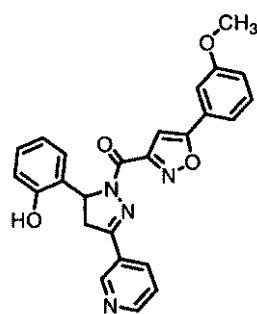


I-58

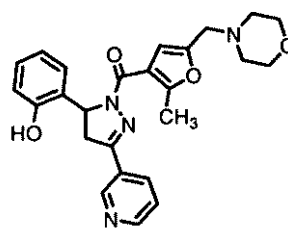


I-59

20



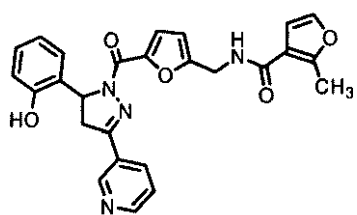
I-60



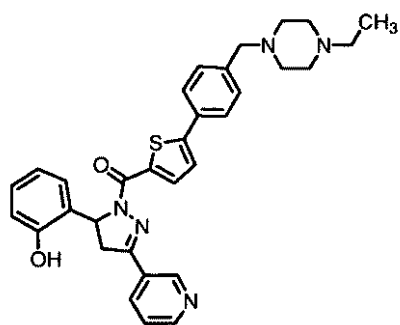
I-61

30

【表 1 - 1 1】

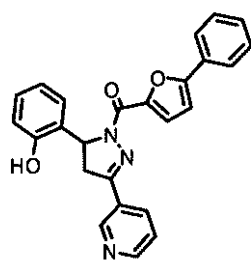


I-62

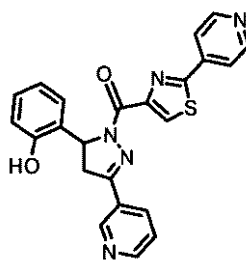


I-63

10

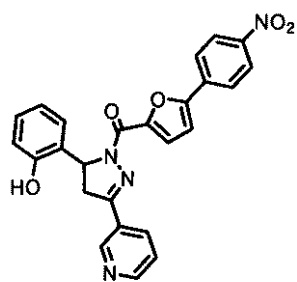


I-64

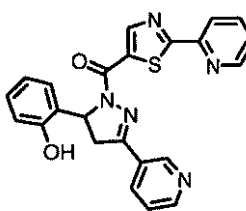


I-65

20



I-66

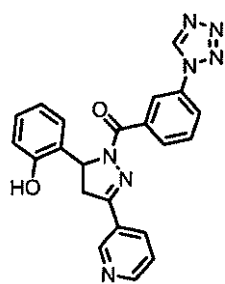


I-67

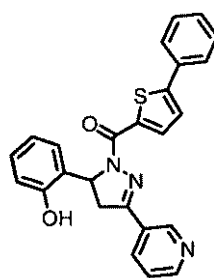
30

【 0 0 8 3 】

【表 1 - 1 2】

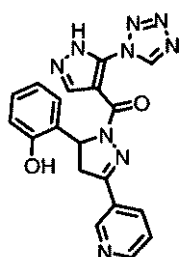


I-68

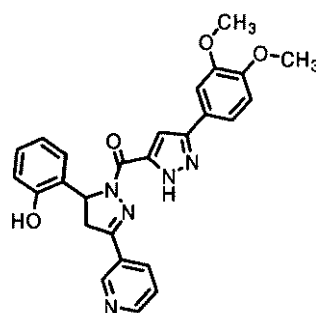


I-69

10

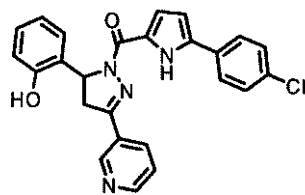


I-70

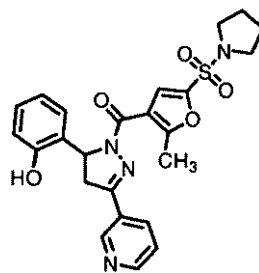


I-71

20



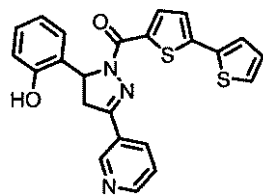
I-72



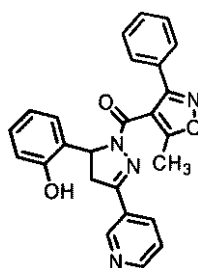
I-73

30

【表 1 - 1 3】

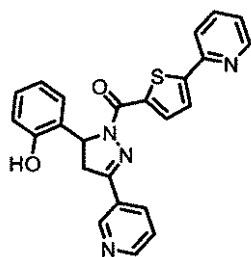


I-74

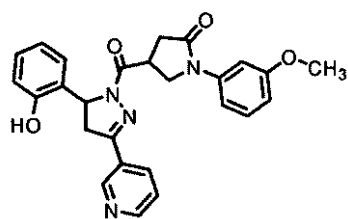


I-75

10

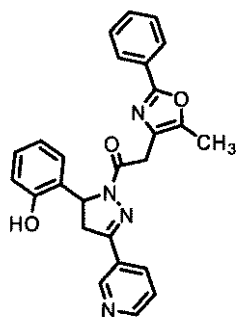


I-76

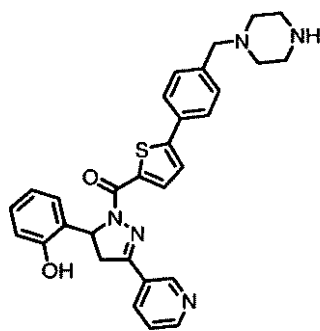


I-77

20



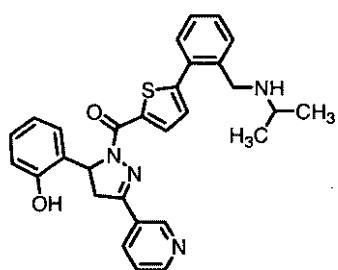
I-78



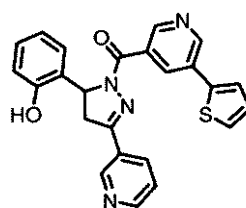
I-79

30

【表 1 - 1 4】

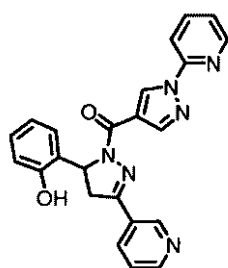


I-80

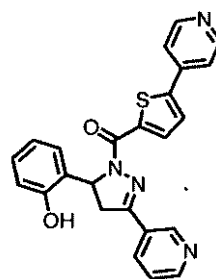


I-81

10

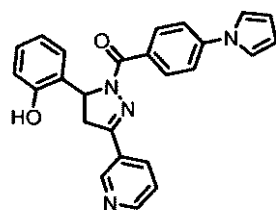


I-82

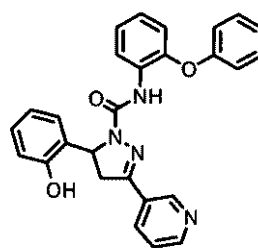


I-83

20



I-84

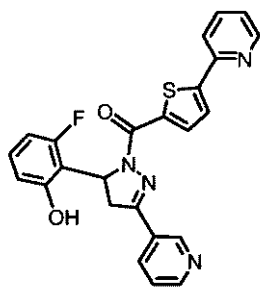


I-85

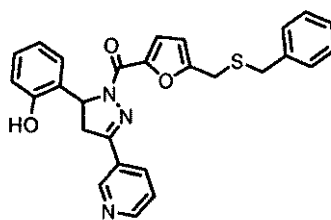
30

【 0 0 8 6 】

【表 1 - 15】

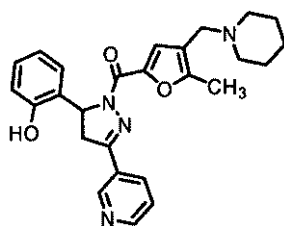


I-86

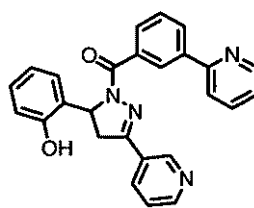


I-87

10

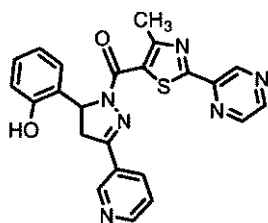


I-88

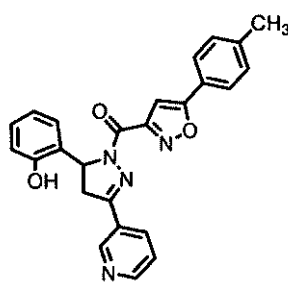


I-89

20



I-90

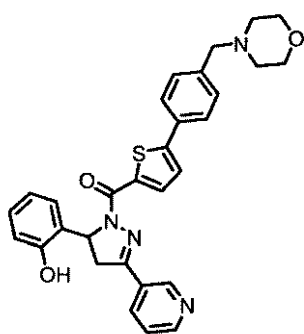


I-91

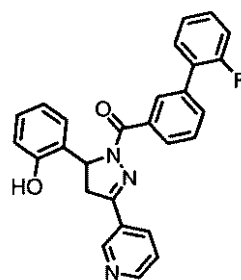
30



【表 1 - 1 6】

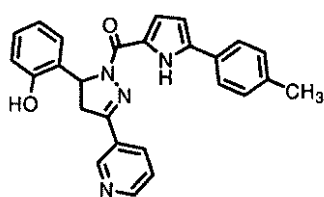


I-92

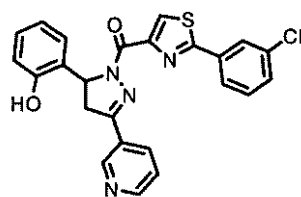


I-93

10

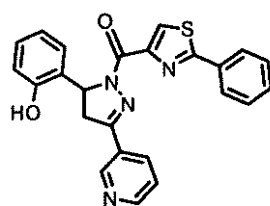


I-94

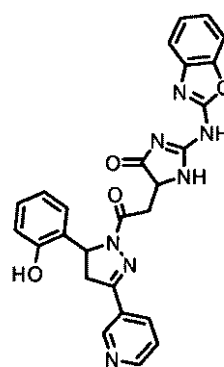


I-95

20



I-96

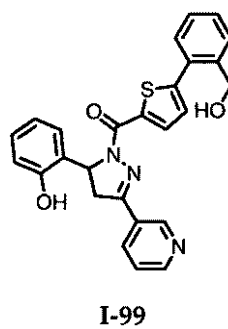
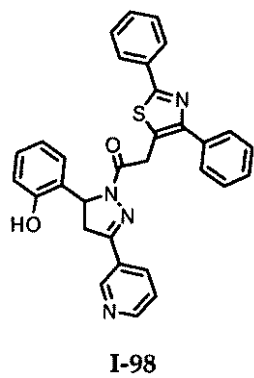


I-97

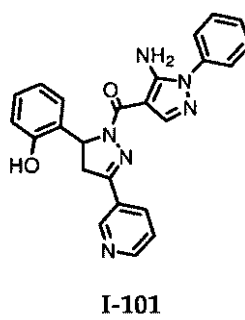
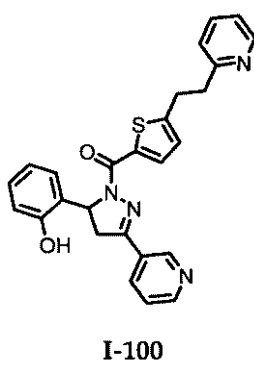
30

【 0 0 8 8 】

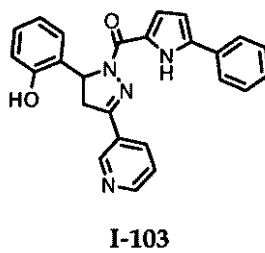
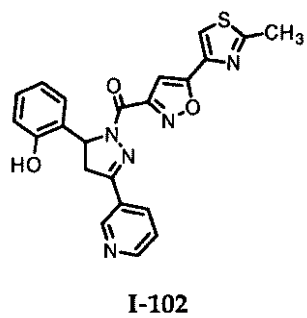
【表 1 - 17】



10



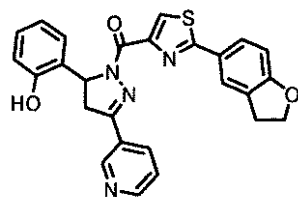
20



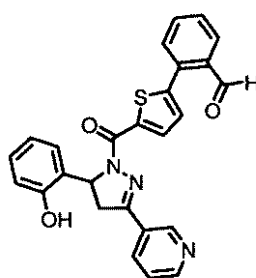
30

【 0 0 8 9 】

【表 1 - 18】

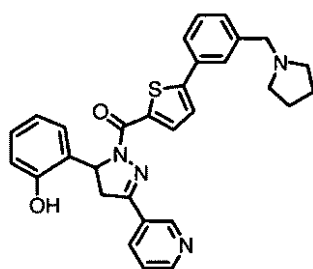


I-104

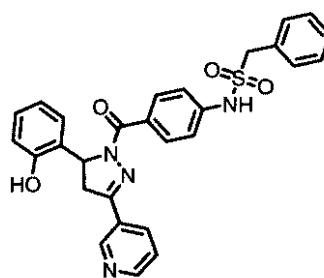


I-105

10

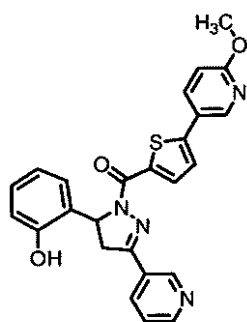


I-106

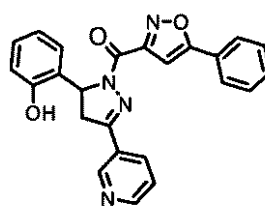


I-107

20



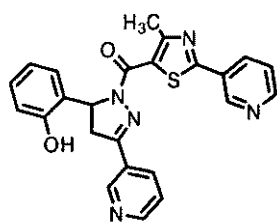
I-108



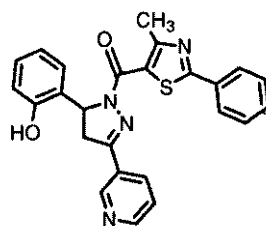
I-109

30

【表 1 - 1 9】

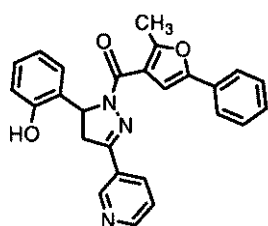


I-110

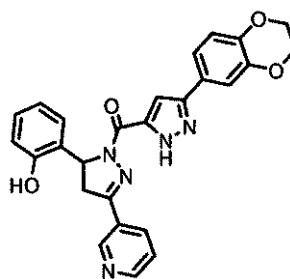


I-111

10

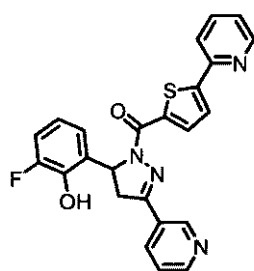


I-112

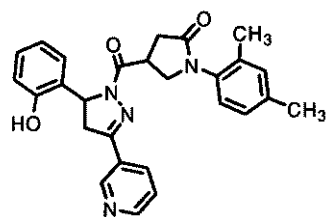


I-113

20



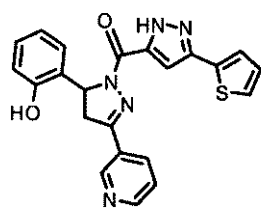
I-114



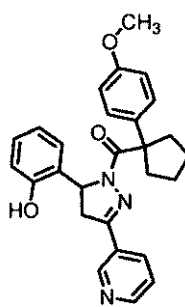
I-115

30

【表 1 - 20】

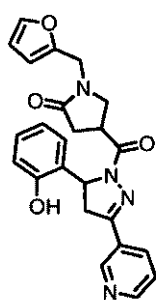


I-116

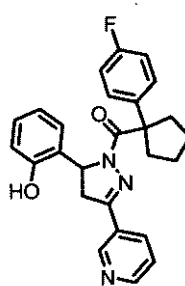


I-117

10

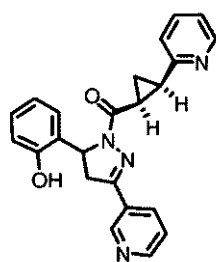


I-118

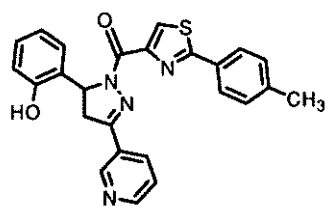


I-119

20



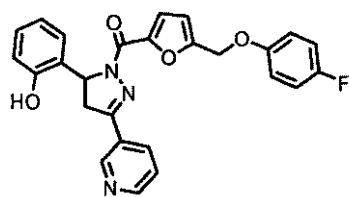
I-120



I-121

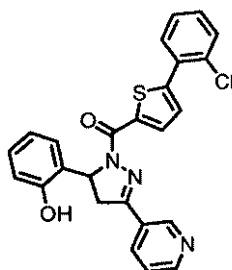
30

【表 1 - 2 1】



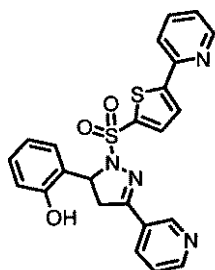
I-123

10

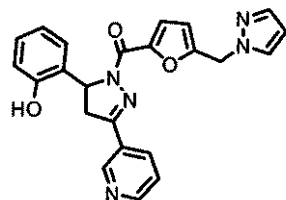


I-125

20



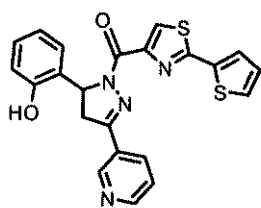
I-126



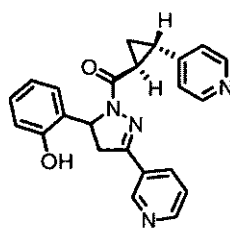
I-127

30

【表 1 - 2 2】

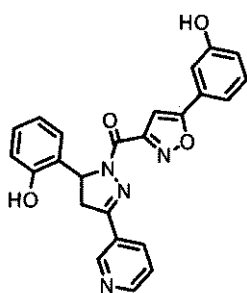


I-128



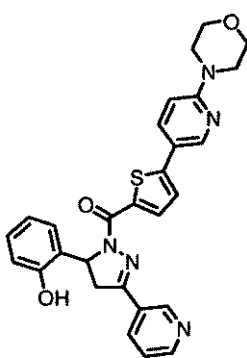
I-129

10

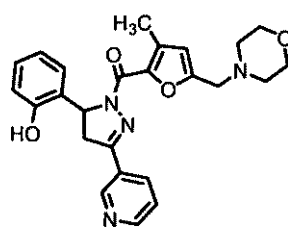


I-130

20



I-132

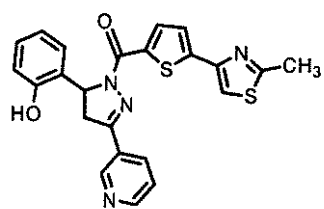


I-133

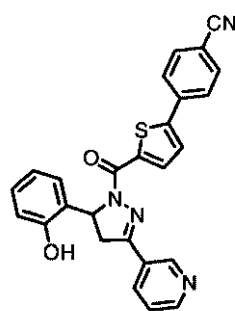
30

【 0 0 9 4 】

【表 1 - 2 3】

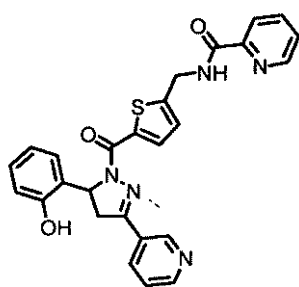


I-134

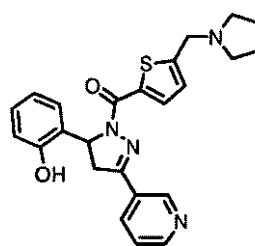


I-135

10

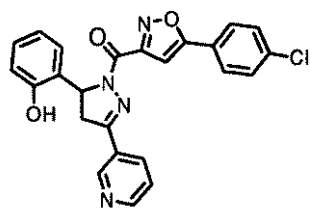


I-136

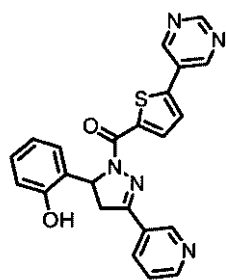


I-137

20



I-138

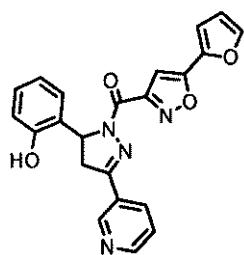


I-139

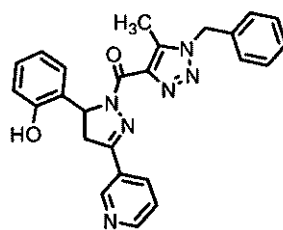
30



【表 1 - 2 4】

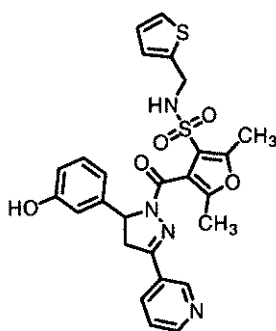


I-140

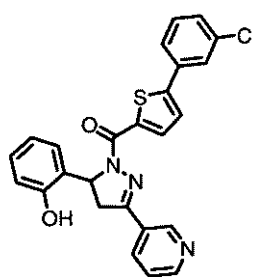


I-142

10

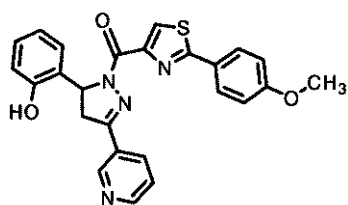


I-143

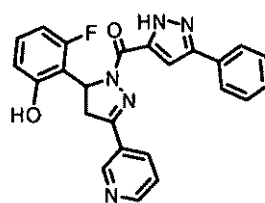


I-144

20



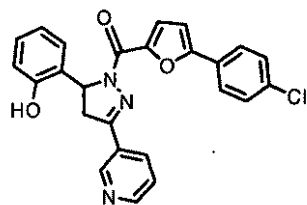
I-145



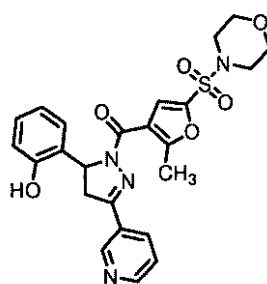
I-146

30

【表 1 - 2 5】

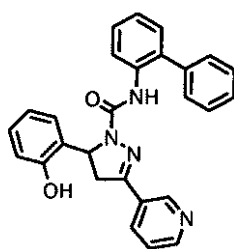


I-147

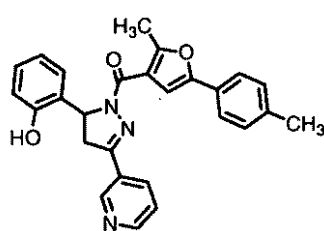


I-148

10

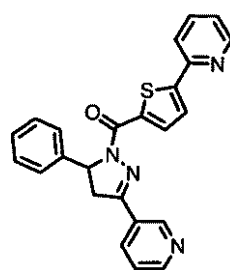


I-149

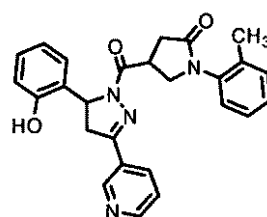


I-150

20



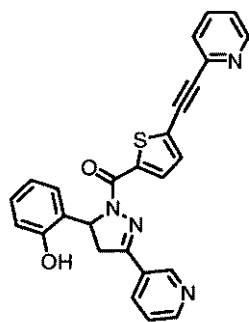
I-151



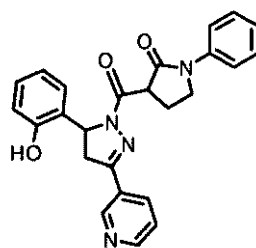
I-152

30

【表 1 - 2 6】

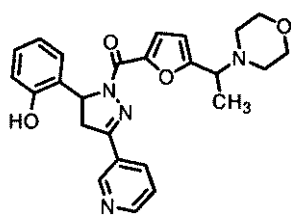


I-153

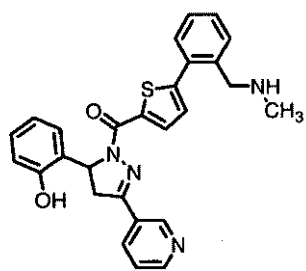


I-154

10

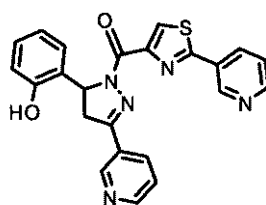


I-155



I-156

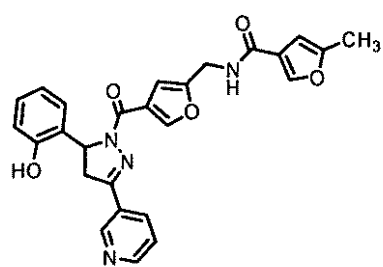
20



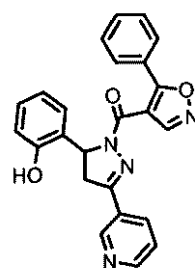
I-158

30

【表 1 - 2 7】

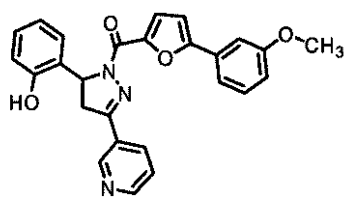


I-160

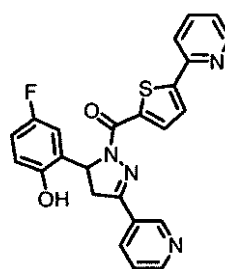


I-161

10

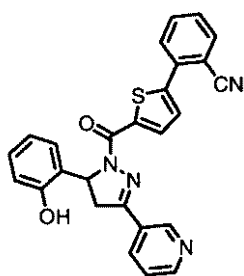


I-162

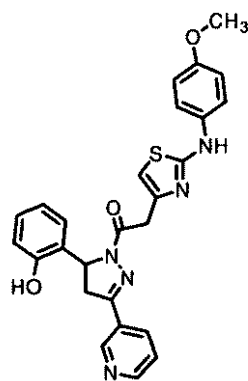


I-163

20



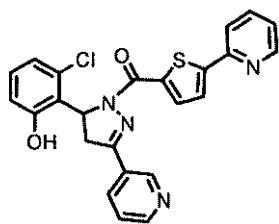
I-164



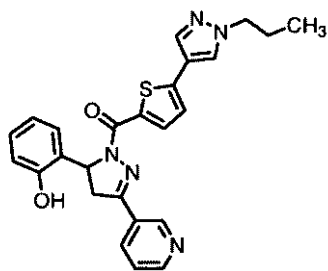
I-165

30

【表 1 - 2 8】

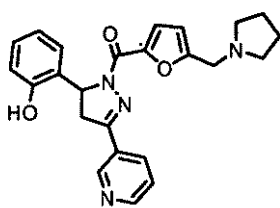


I-166

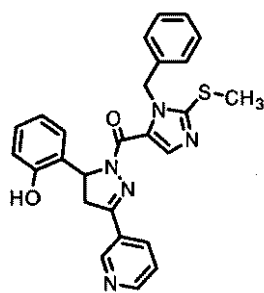


I-167

10

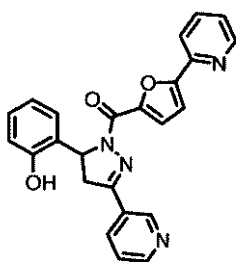


I-168

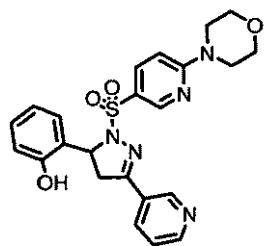


I-169

20



I-170

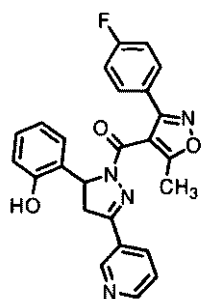


I-171

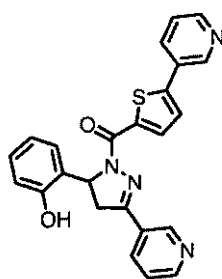
30

【 0 1 0 0 】

【表 1 - 2 9】

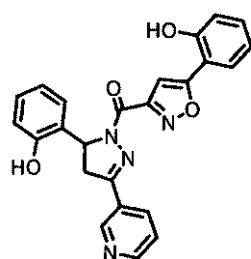


I-172

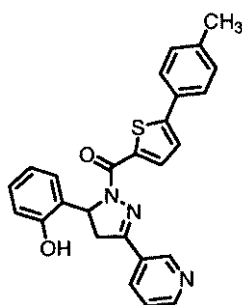


I-173

10

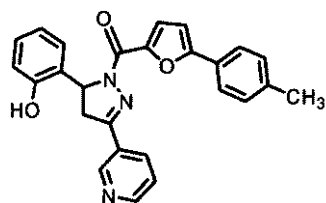


I-174

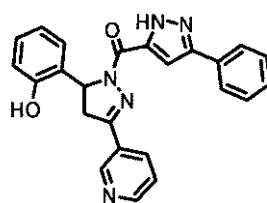


I-175

20



I-176

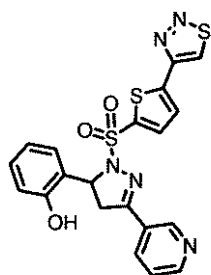


I-177

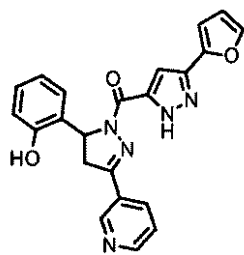
30

【 0 1 0 1 】

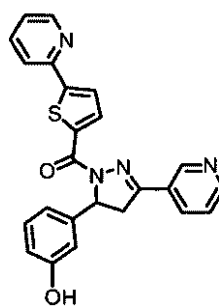
【表 1 - 3 0】



【表 1 - 3 1】

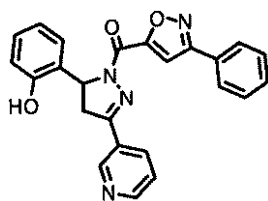


I-184

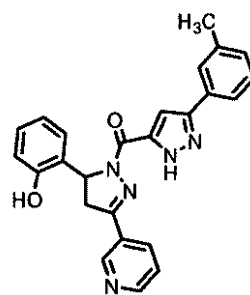


I-185

10

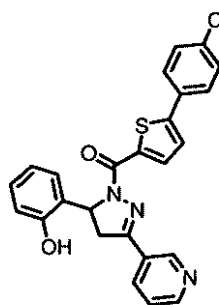


I-186



I-188

20



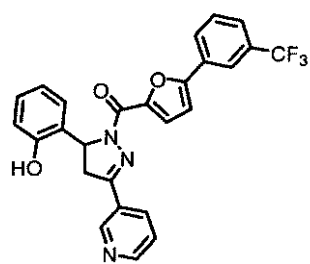
I-190

30

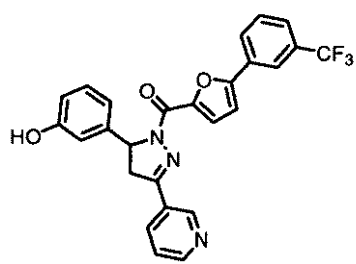
【 0 1 0 3 】



【表 1 - 3 2】

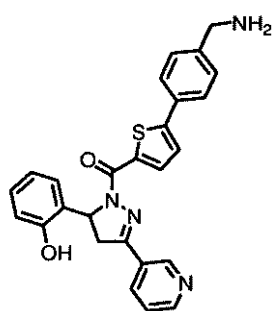


I-191

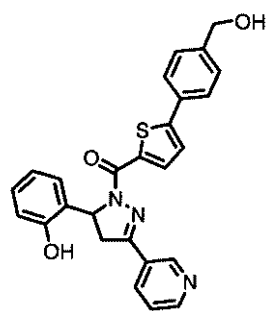


I-192

10

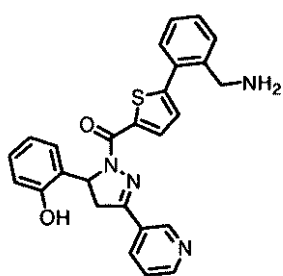


I-193



I-194

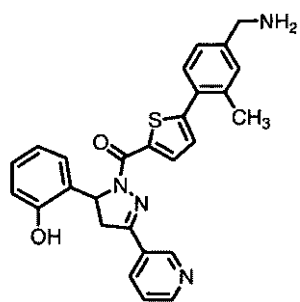
20



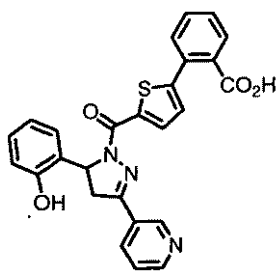
I-195

30

【表 1 - 3 3】

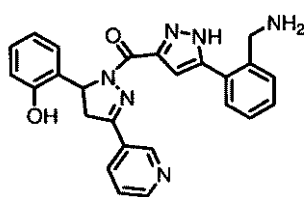


I-196



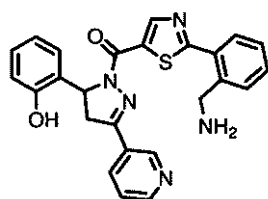
I-197

10

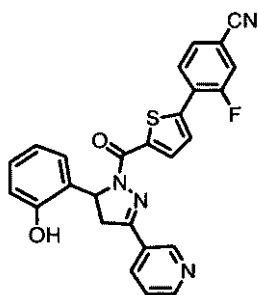


I-198

20



I-200

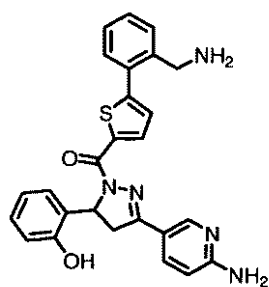


I-201

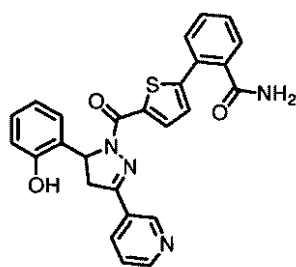
30

【 0 1 0 5 】

【表 1 - 3 4】

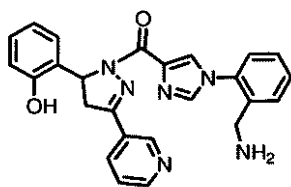


I-202

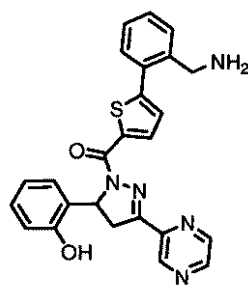


I-203

10

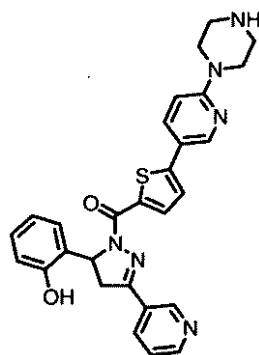


I-204



I-205

20

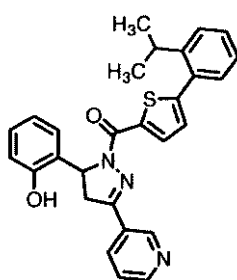


I-207

30

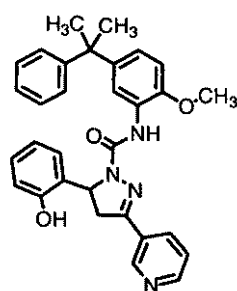
【 0 1 0 6 】

【表 1 - 3 5】

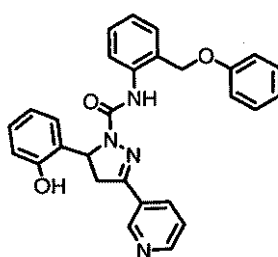


I-208

10

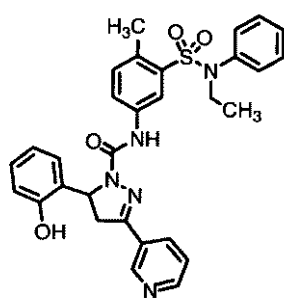


I-209

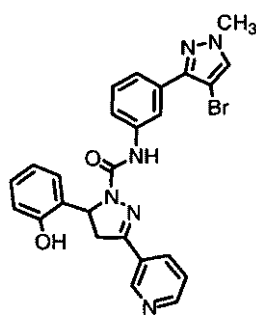


I-211

20



I-212

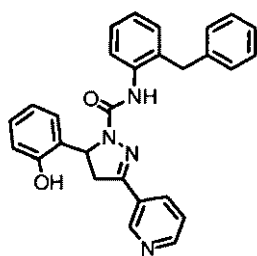


I-213

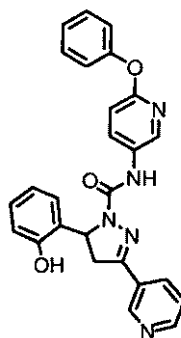
30

【 0 1 0 7 】

【表 1 - 3 6】

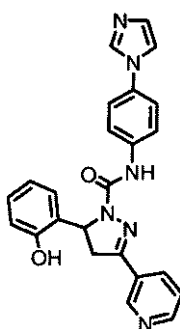


I-214

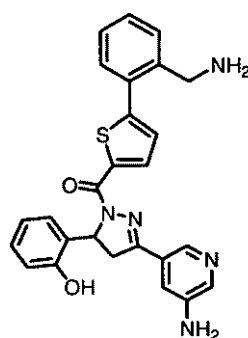


I-215

10

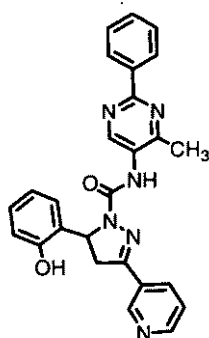


I-216

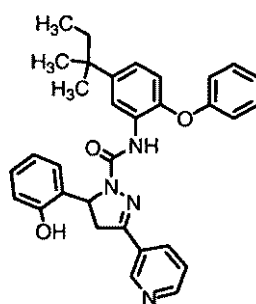


I-217

20



I-218

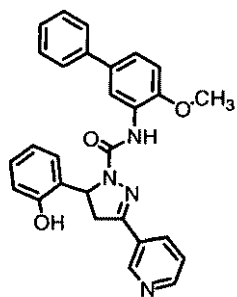


I-219

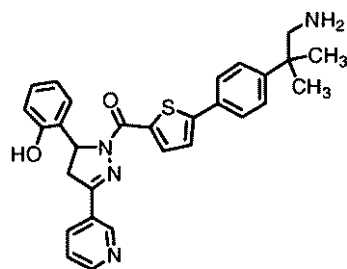
30

40

【表 1 - 3 7】

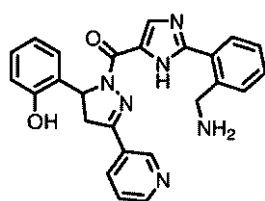


I-220

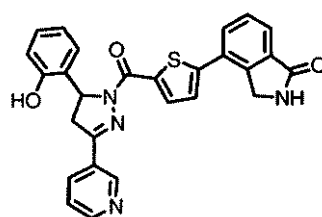


I-221

10

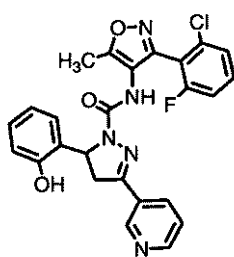


I-222

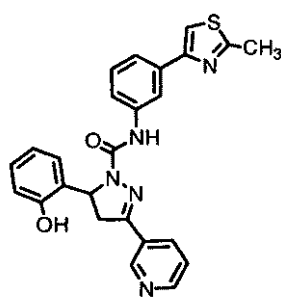


I-223

20



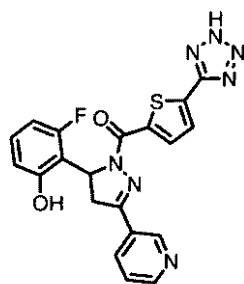
I-224



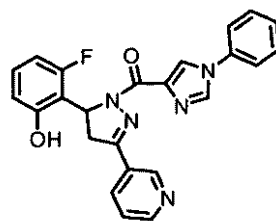
I-225

30

【表 1 - 3 8】

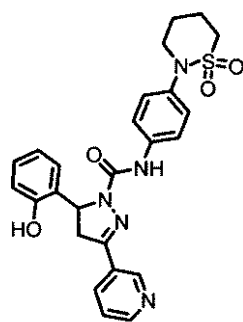


I-226

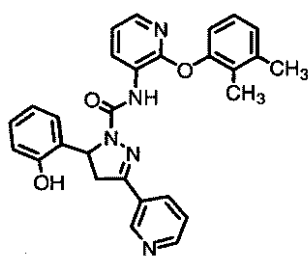


I-227

10

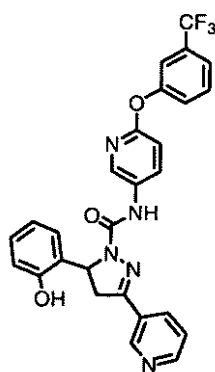


I-228

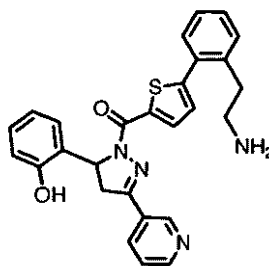


I-229

20



I-230

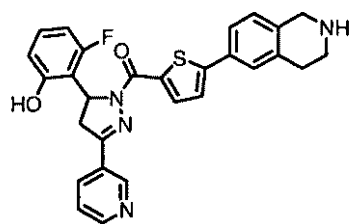


I-231

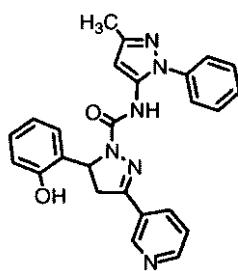
30

【 0 1 1 0 】

【表 1 - 3 9】

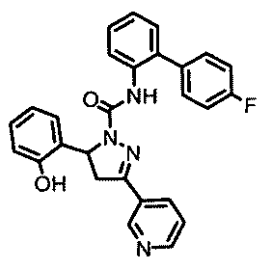


I-232

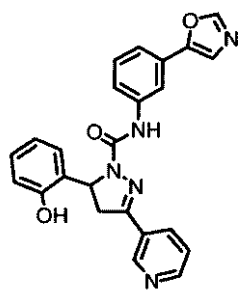


I-233

10

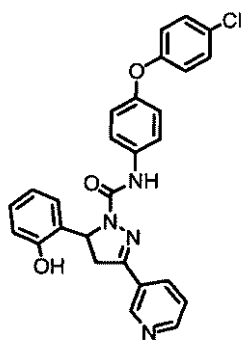


I-234

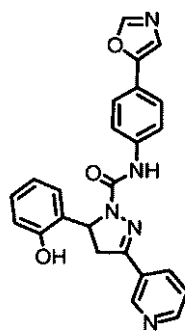


I-235

20



I-236



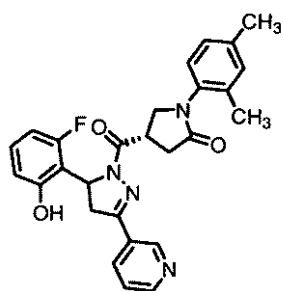
I-237

30

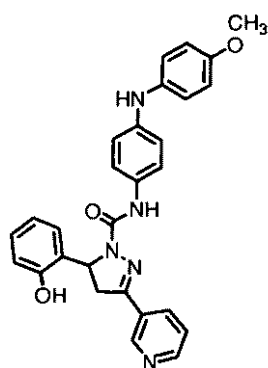
【 0 1 1 1 】



【表 1 - 40】

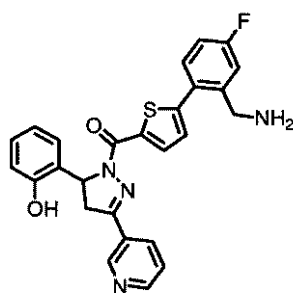


I-238

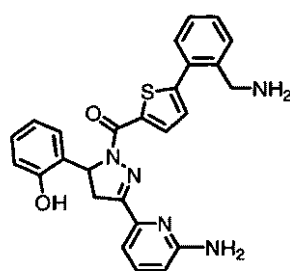


I-240

10

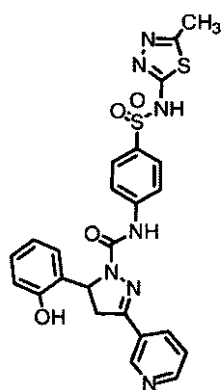


I-241

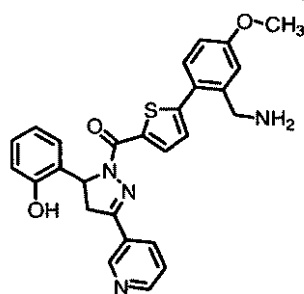


I-242

20



I-243

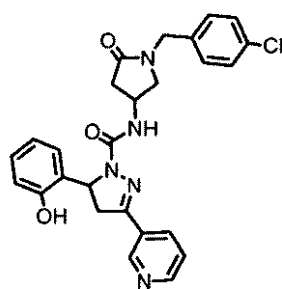


I-244

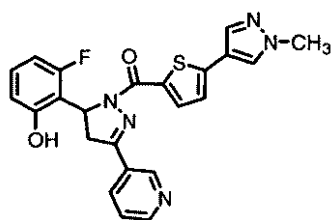
30

40

【表 1 - 4 1】

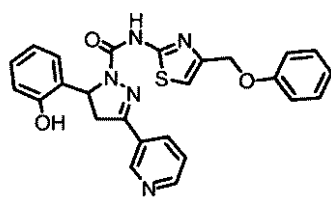


I-245

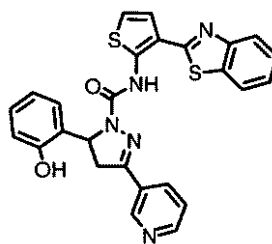


I-246

10

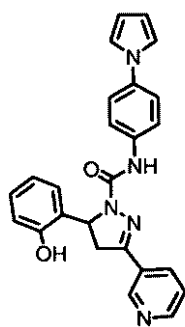


I-247

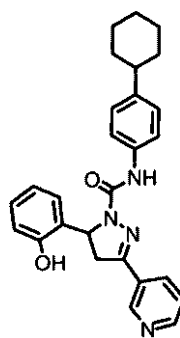


I-248

20



I-249

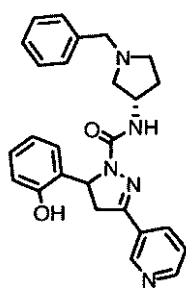


I-250

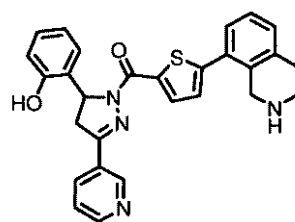
30

【 0 1 1 3 】

【表 1 - 4 2】

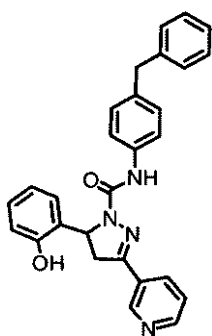


I-251

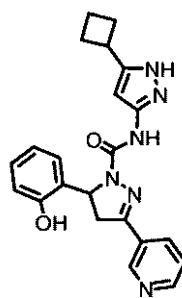


I-252

10

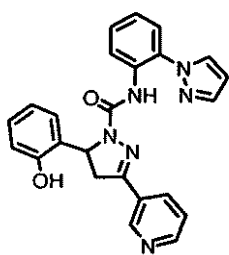


I-253

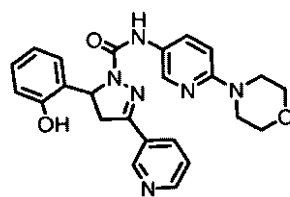


I-254

20



I-255

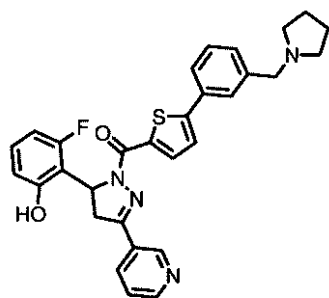


I-256

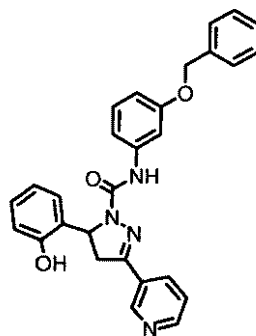
30

【 0 1 1 4 】

【表 1 - 4 3】

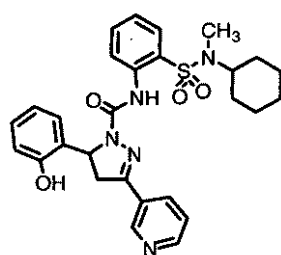


I-257

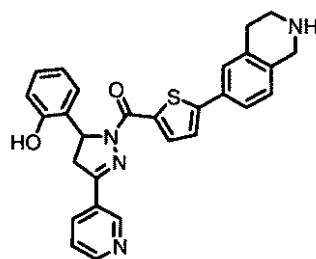


I-258

10

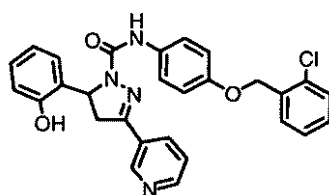


I-259

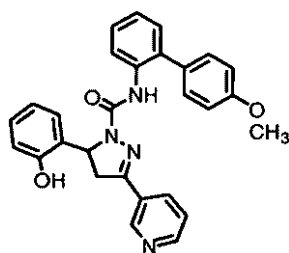


I-260

20



I-261

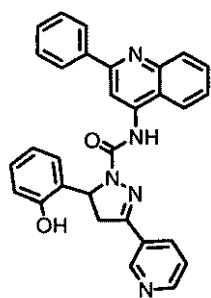


I-262

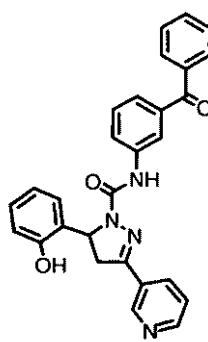
30

【 0 1 1 5 】

【表 1 - 4 4】

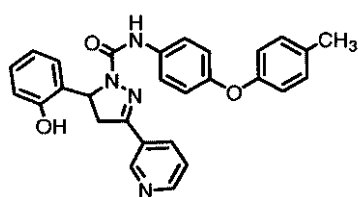


I-263

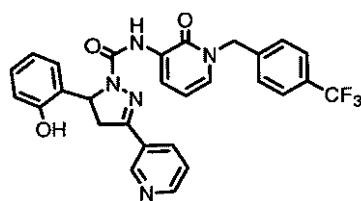


I-264

10

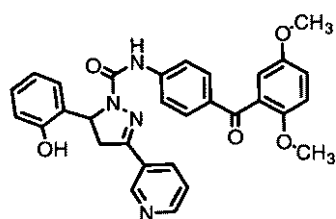


I-265

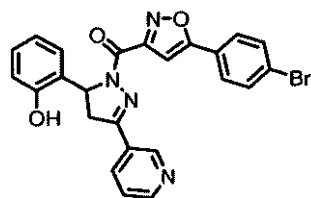


I-266

20



I-267

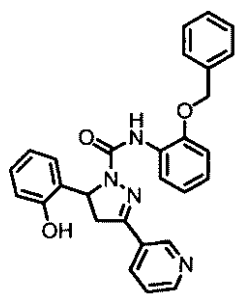


I-268

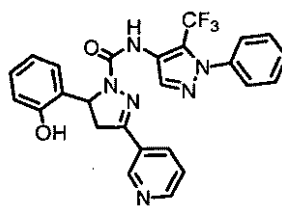
30

【 0 1 1 6 】

【表 1 - 4 5】

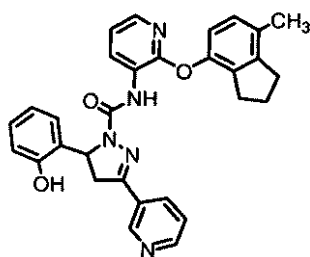


I-269

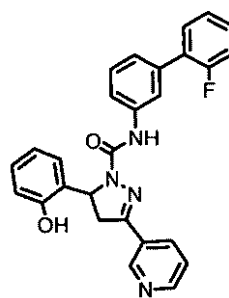


I-270

10

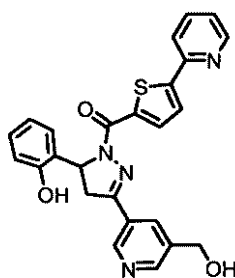


I-271

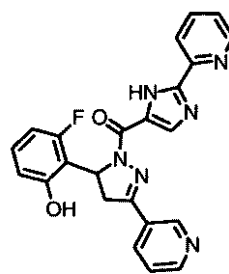


I-272

20



I-273

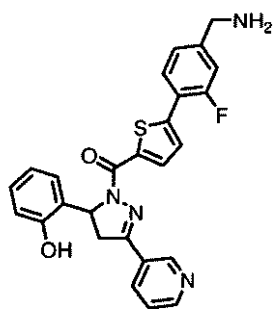


I-274

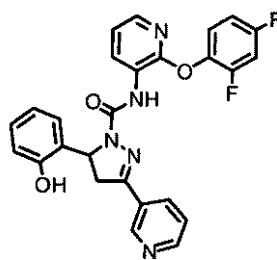
30

【 0 1 1 7 】

【表 1 - 4 6】

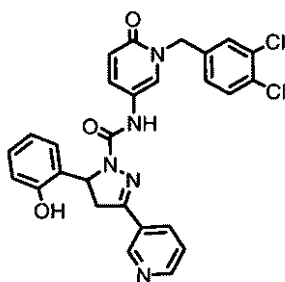


I-276

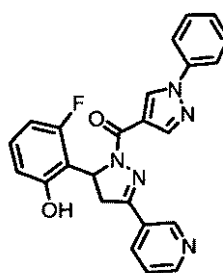


I-277

10

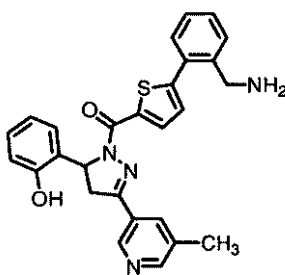


I-278

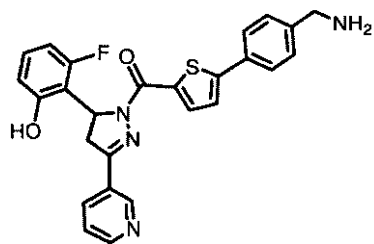


I-279

20



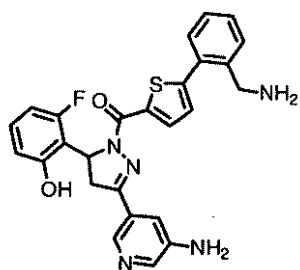
I-280



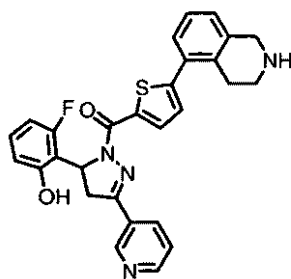
I-281

30

【表 1 - 4 7】

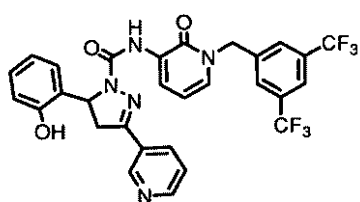


I-282

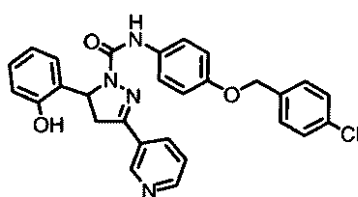


I-283

10

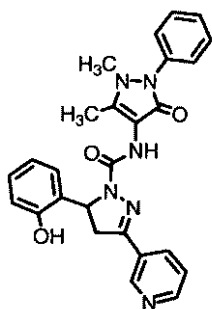


I-284

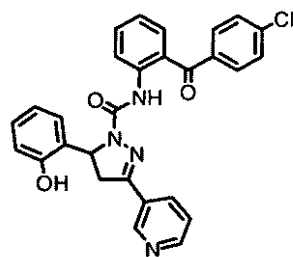


I-285

20



I-286

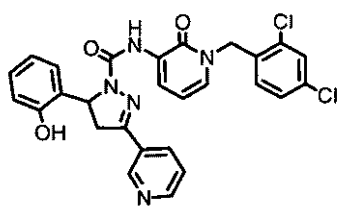


I-287

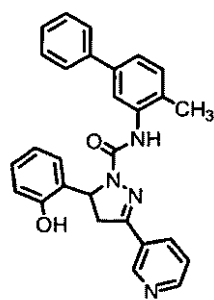
30



【表 1 - 4 8】

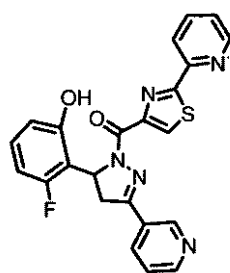


I-288

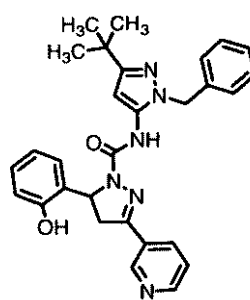


I-289

10

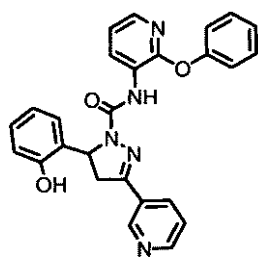


I-290

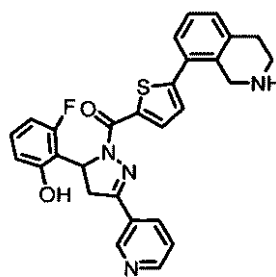


I-291

20



I-292

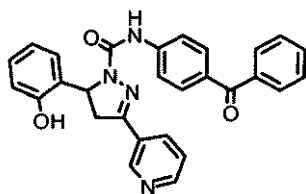


I-294

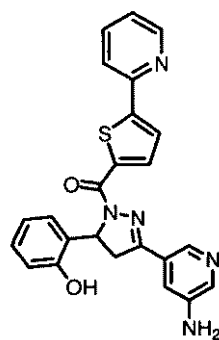
30

【 0 1 2 0 】

【表 1 - 4 9】

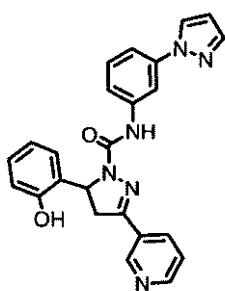


I-295

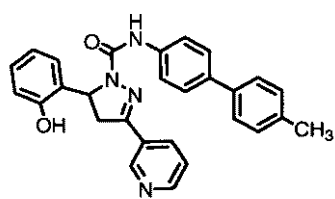


I-296

10

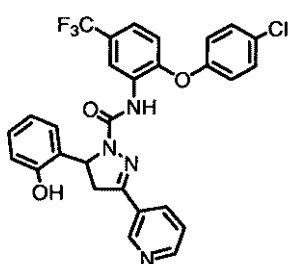


I-297

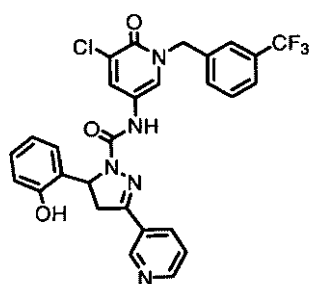


I-298

20



I-299

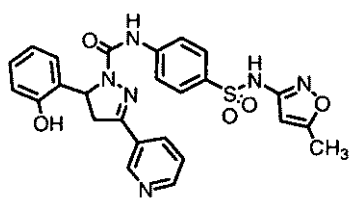


I-300

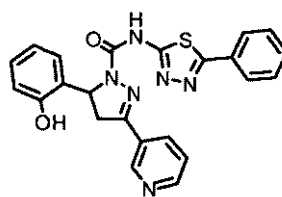
30

【 0 1 2 1 】

【表 1 - 5 0】

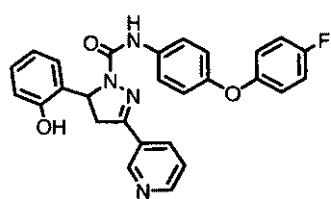


I-301

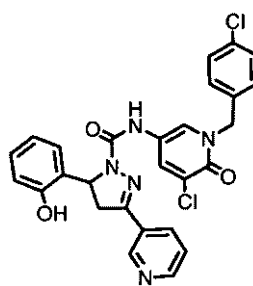


I-303

10

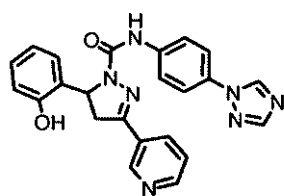


I-304

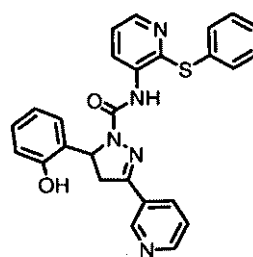


I-305

20



I-306

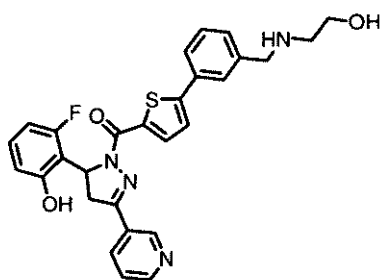


I-307

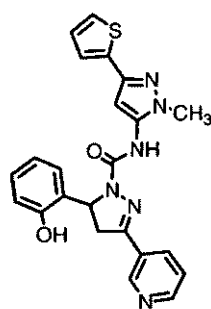
30

【 0 1 2 2 】

【表 1 - 5 1】

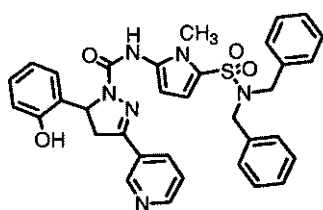


I-308

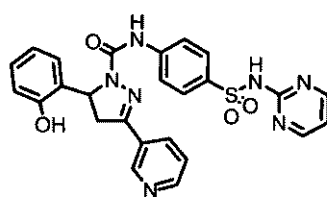


I-309

10

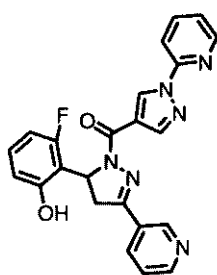


I-310

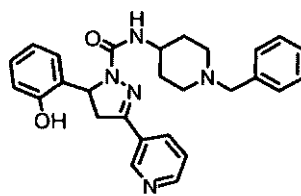


I-311

20



I-312

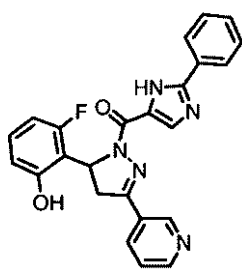


I-313

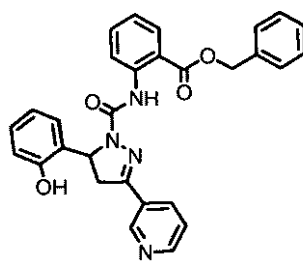
30

【 0 1 2 3 】

【表 1 - 5 2】

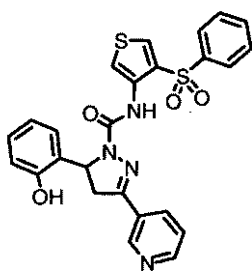


I-314

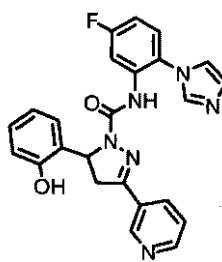


I-315

10

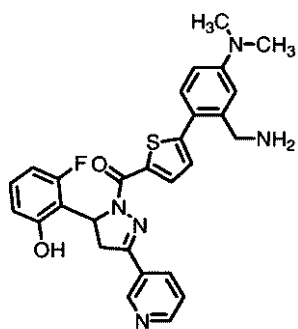


I-316

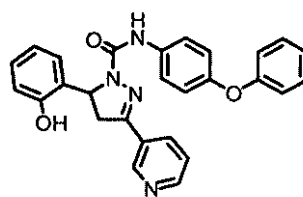


I-317

20



I-318

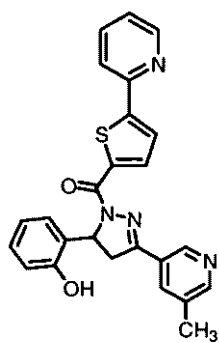


I-319

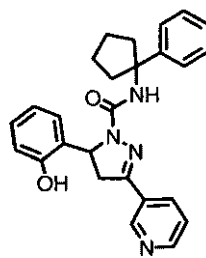
30

【 0 1 2 4 】

【表 1 - 5 3】

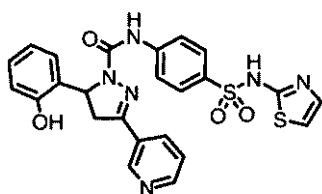


I-320

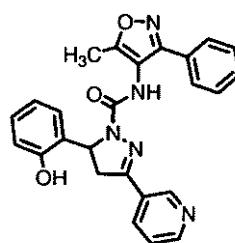


I-321

10

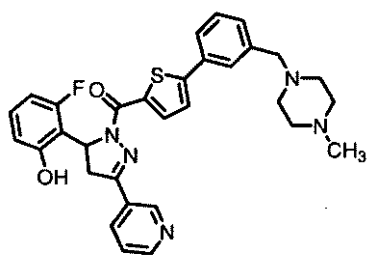


I-322

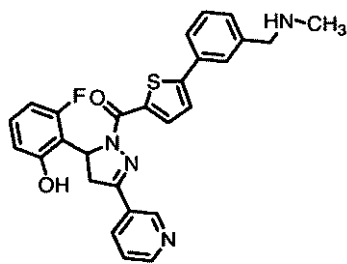


I-323

20



I-324

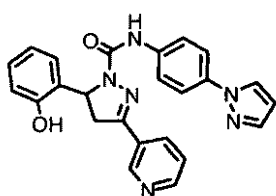


I-325

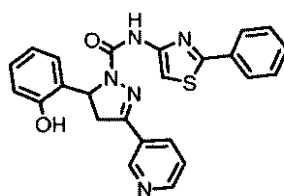
30

【 0 1 2 5 】

【表 1 - 5 4】

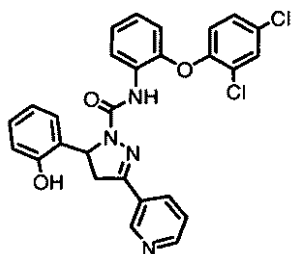


I-326

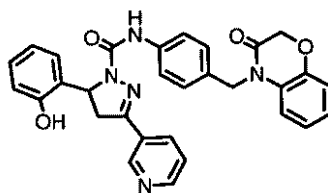


I-327

10

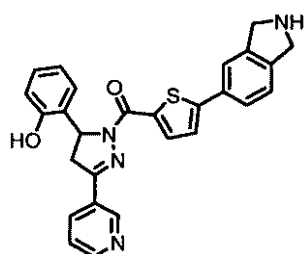


I-328

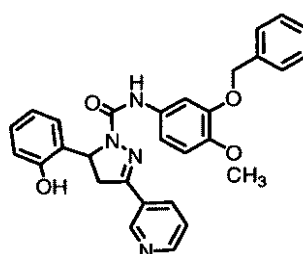


I-329

20



I-330

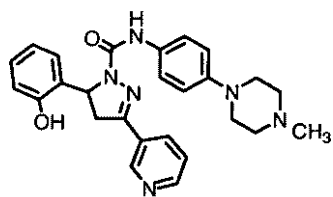


I-331

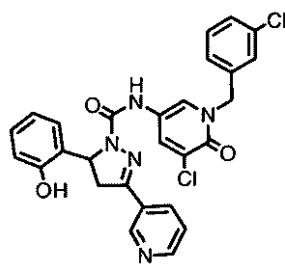
30

【 0 1 2 6 】

【表 1 - 5 5】

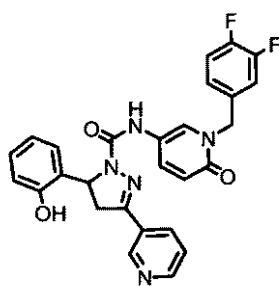


I-332

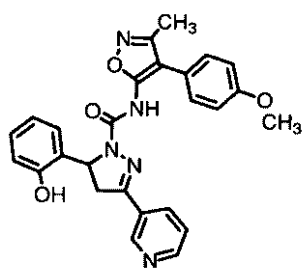


I-333

10

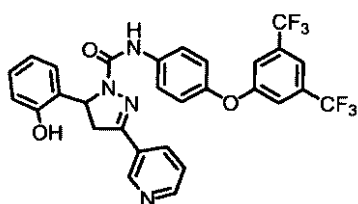


I-334

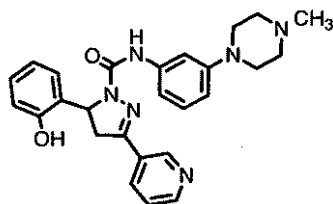


I-335

20



I-336



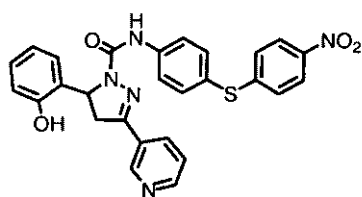
I-337

30

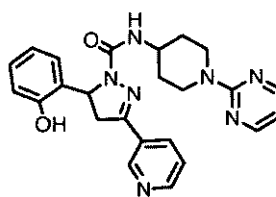
【 0 1 2 7 】



【表 1 - 5 6】

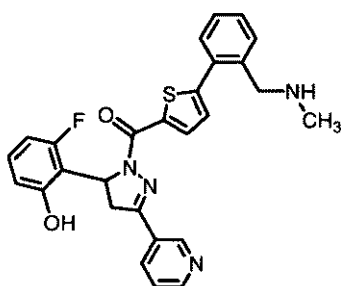


I-338

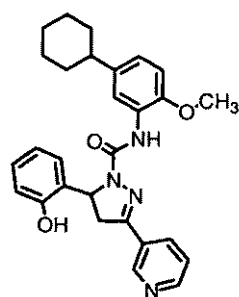


I-339

10

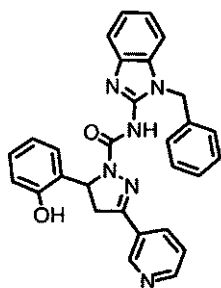


I-340

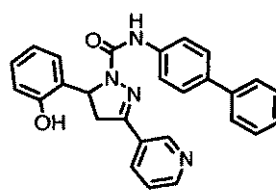


I-341

20



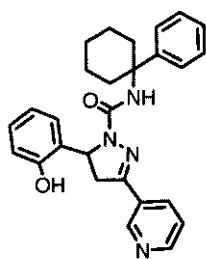
I-342



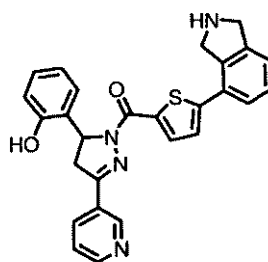
I-343

30

【表 1 - 5 7】

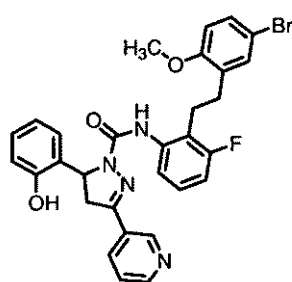


I-344

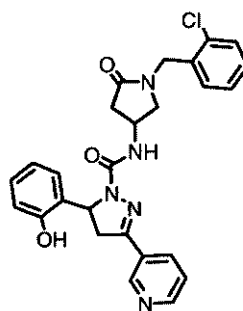


I-347

10

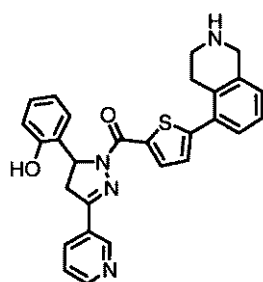


I-348

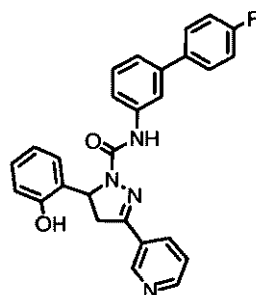


I-349

20



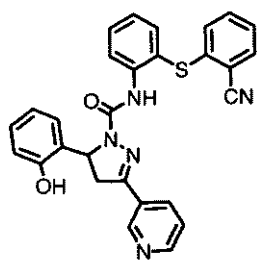
I-350



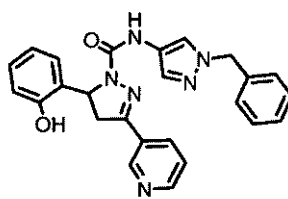
I-351

30

【表 1 - 5 8】

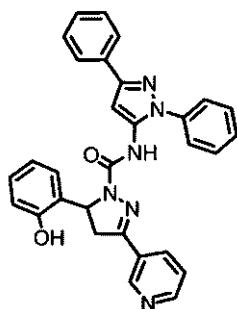


I-352

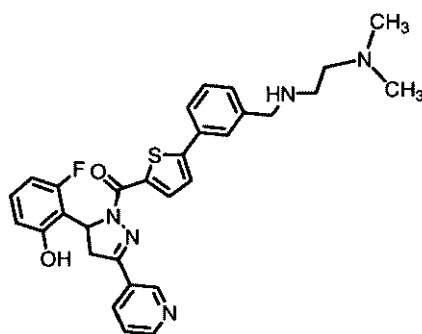


I-353

10

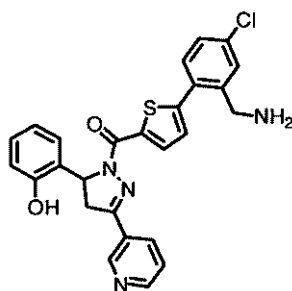


I-354

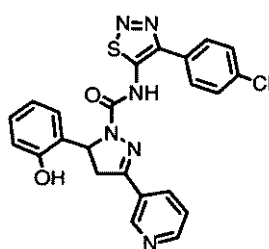


I-355

20



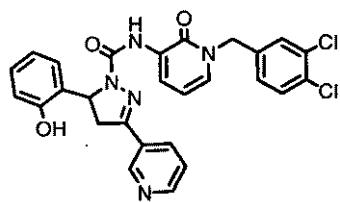
I-356



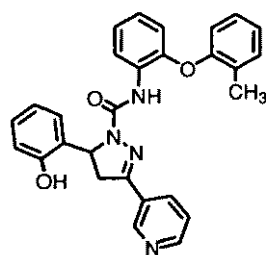
I-357

30

【表 1 - 5 9】

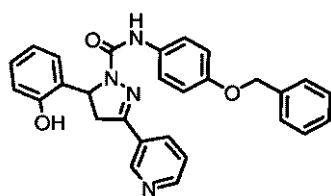


I-358

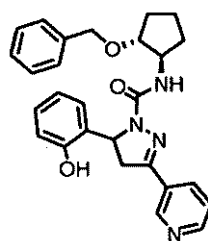


I-359

10

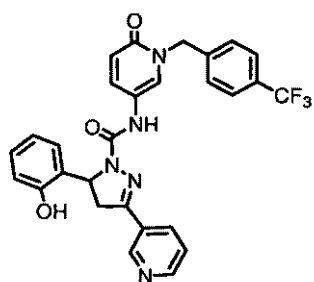


I-360

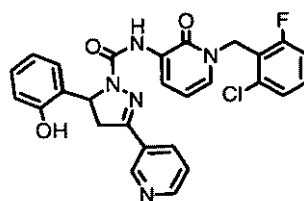


I-361

20



I-362

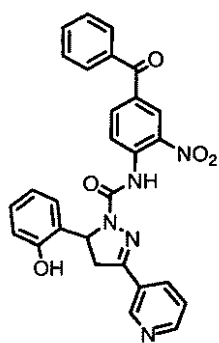


I-364

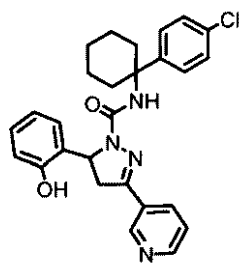
30

【 0 1 3 1 】

【表 1 - 60】

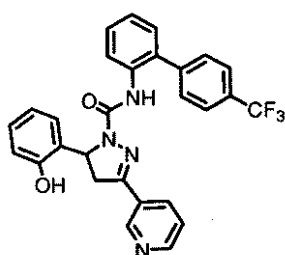


I-365

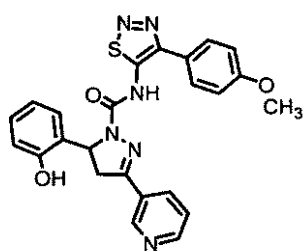


I-366

10

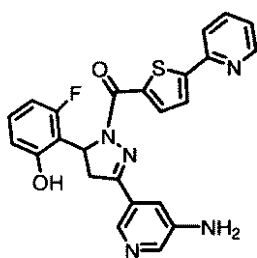


I-367

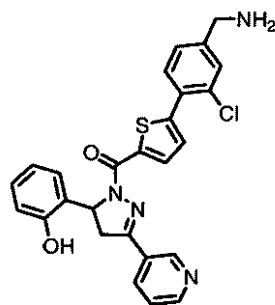


I-368

20



I-369

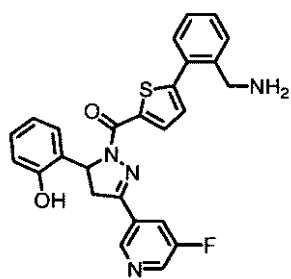


I-370

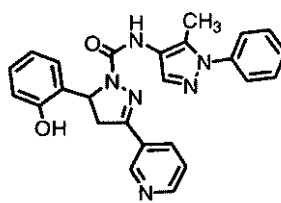
30

【 0 1 3 2 】

【表 1 - 6 1】

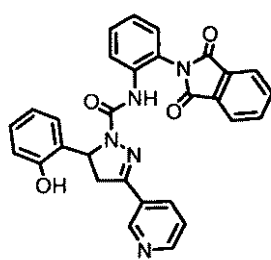


I-371

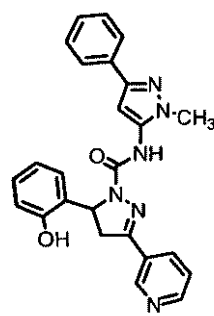


I-372

10

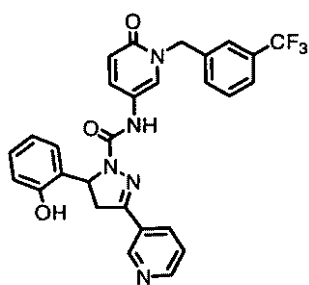


I-373

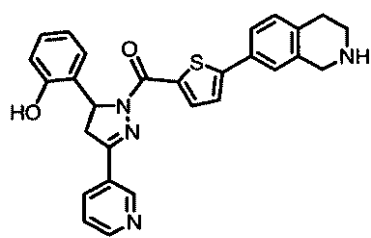


I-374

20



I-376

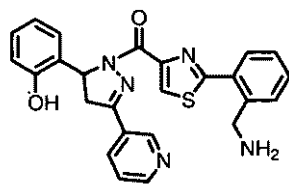


I-377

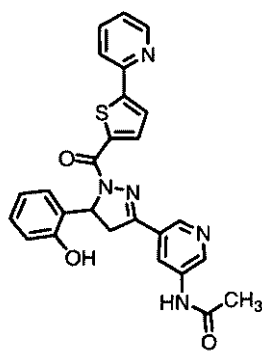
30

【 0 1 3 3 】

【表 1 - 6 2】

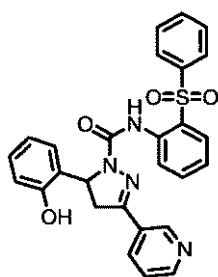


I-378

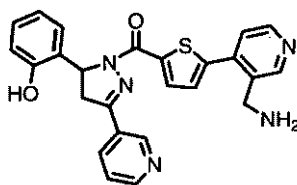


I-379

10

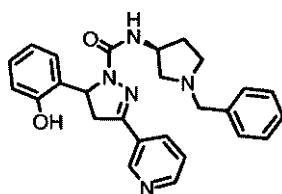


I-380



I-381

20

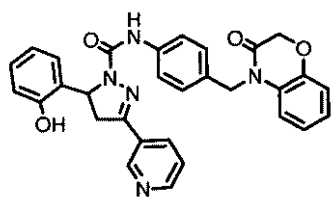


I-382

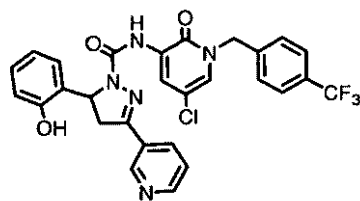
30

【 0 1 3 4 】

【表 1 - 6 3】

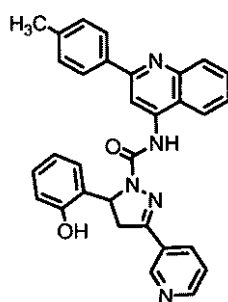


I-383

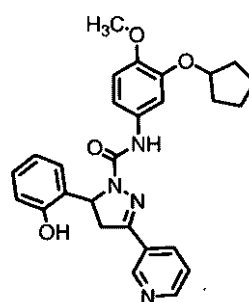


I-384

10

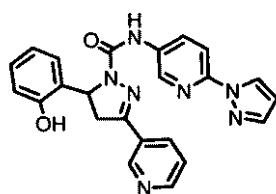


I-385

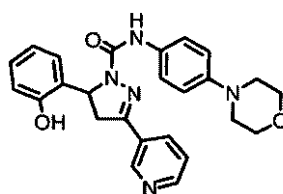


I-386

20



I-387

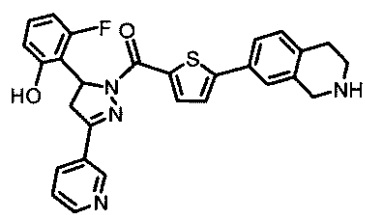


I-388

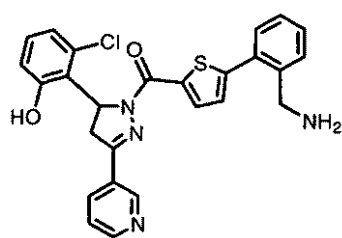
30



【表 1 - 6 4】

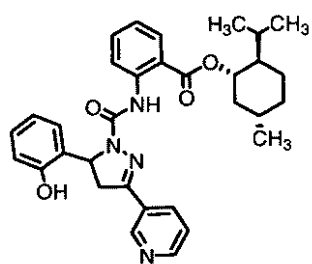


I-389



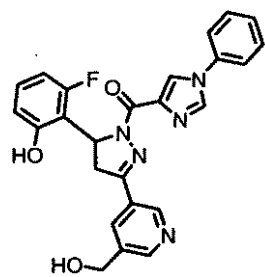
I-390

10

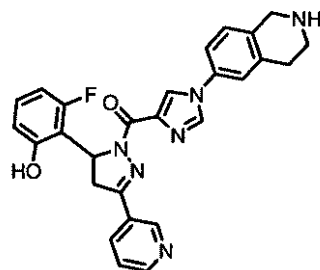


I-391

20



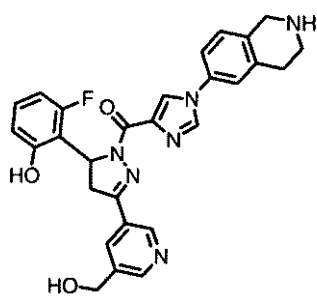
I-392



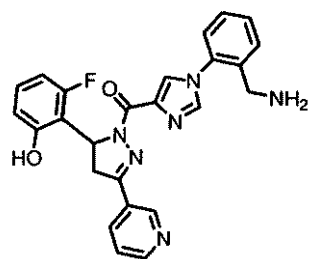
I-393

30

【表 1 - 6 5】

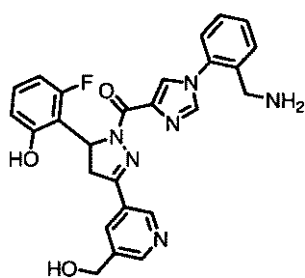


I-394

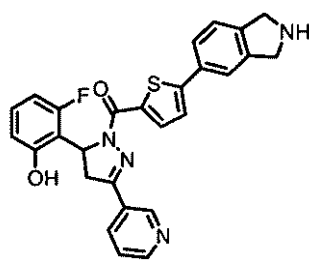


I-395

10

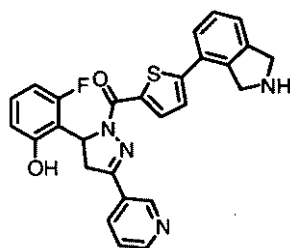


I-396

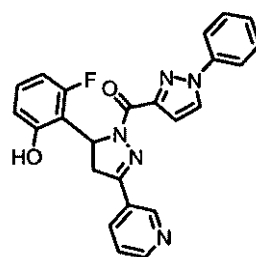


I-397

20



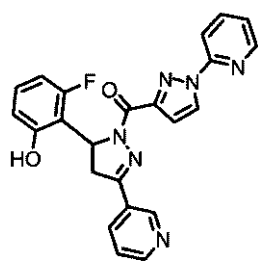
I-398



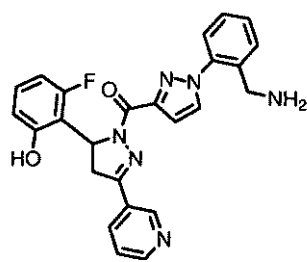
I-399

30

【表 1 - 6 6】

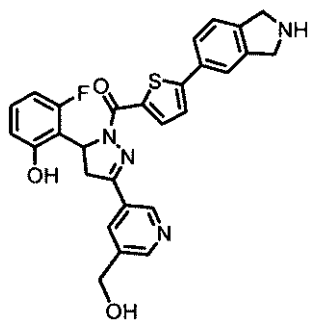


I-400

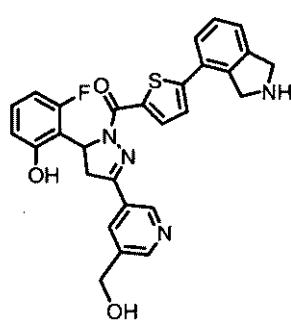


I-401

10

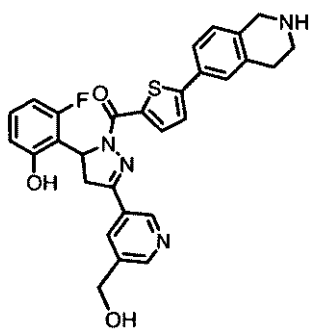


I-402

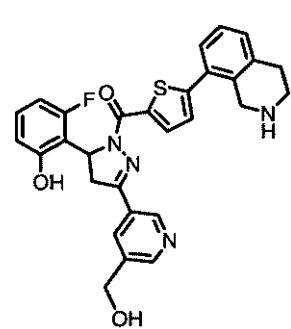


I-403

20



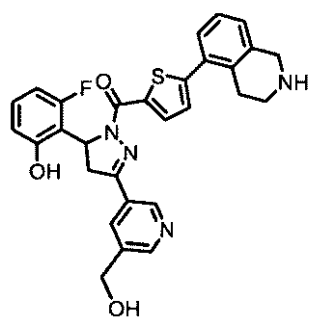
I-404



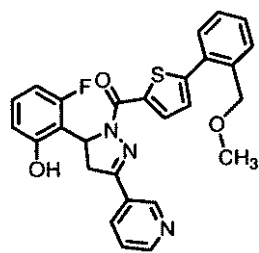
I-405

30

【表 1 - 6 7】

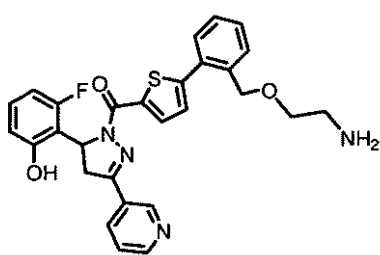


I-406

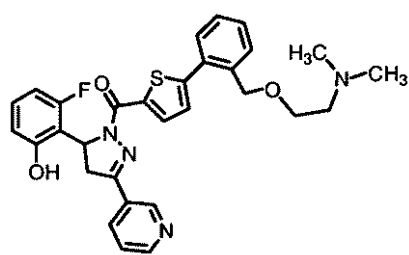


I-407

10

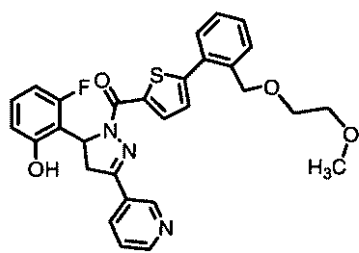


I-408

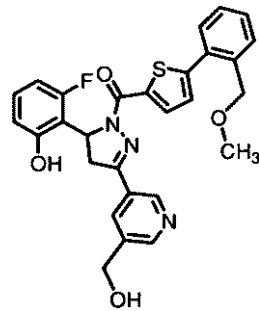


I-409

20



I-410

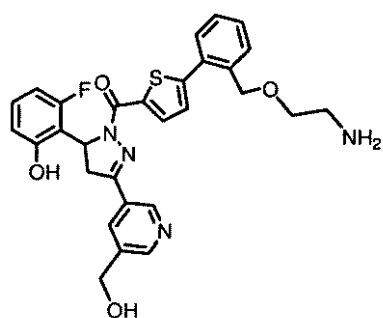


I-411

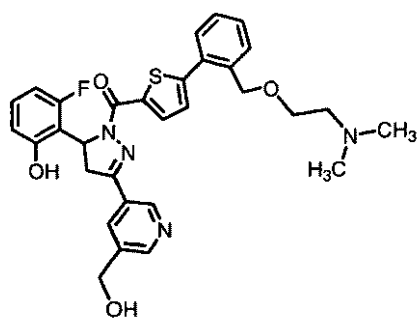
30

【 0 1 3 9 】

【表 1 - 6 8】

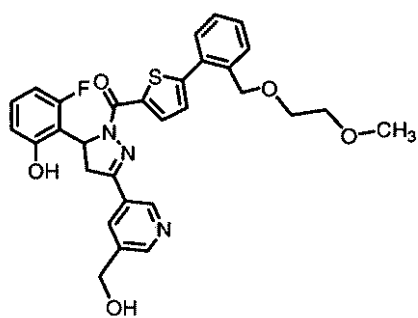


I-412

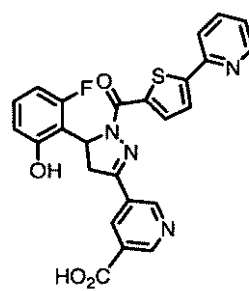


I-413

10

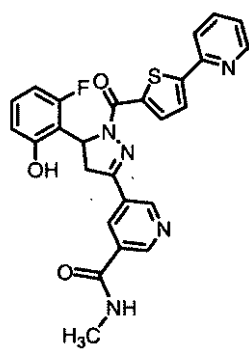


I-414

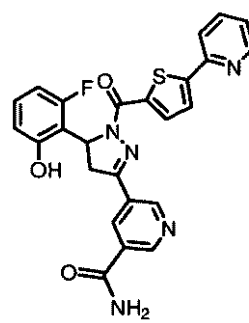


I-415

20



I-416



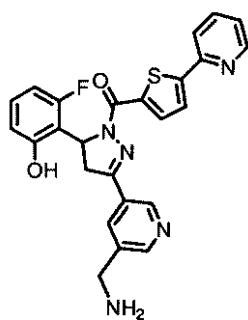
I-417

30

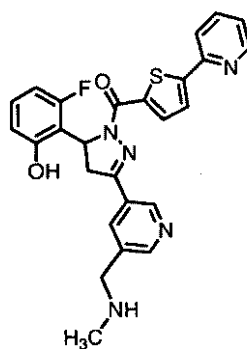
【 0 1 4 0 】

40

【表 1 - 6 9】

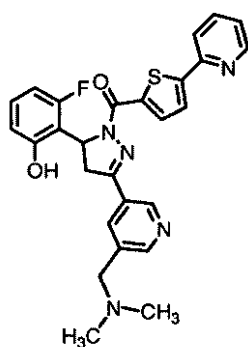


I-418

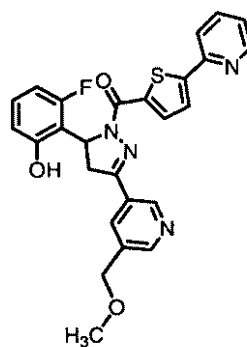


I-419

10



I-420

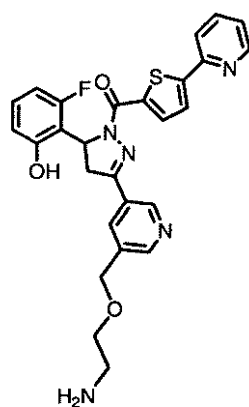


I-421

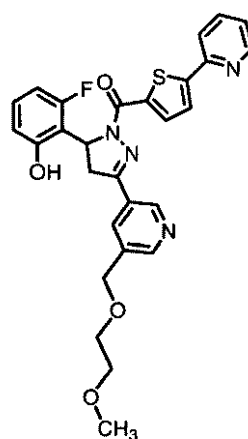
20

【 0 1 4 1 】

【表 1 - 7 0】

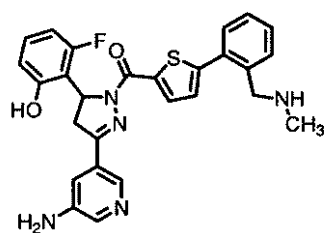


I-422

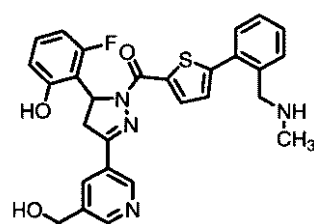


I-423

10



I-422



I-423

20

【 0 1 4 2 】

また、上記の表 1 の化合物は、以下の化学名によって特定され得る。

【 0 1 4 3 】

30

【表 2 - 1】

表2:化学名

	化学名	
I-1	2-[3-ピリジン-3-イル-1-[(2-ピリジン-4-イル-1, 3-チアゾル-5-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-2	2-[1-([5-[3-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-3	2-[1-(3-フェノキシベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-4	2-(1-[1-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-イミダゾル-4-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	10
I-5	2-[1-[5-(ピペリジン-1-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-6	2-(1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-7	2-(1-[5-(3-メチルフェニル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-8	2-[3-ピラジン-2-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-9	2-(1-[5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]スルホニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	20
I-10	N-[(3-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-2-フリル)メチル]-5-メチル-2-フラミド	
I-11	5-フルオロ-2-[3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-12	4-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-1-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン	
I-13	2-(1-[5-(4-ヒドロキシフェニル)イソオキサゾル-3-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-14	2-(1-[2-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1, 3-チアゾル-5-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	30
I-15	2-[1-[5-(フェニルエチニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-16	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-カルボキサミド	
I-17	4-(5-[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル)-1, 3-チアゾル-2-イル)ベンズアミド	
I-18	2-[1-[(5-{2-[(エチルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-19	4-(5-[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル)-1, 3-チアゾル-2-イル)ベンゾニトリル	40
I-20	2-[1-[5-(4-メトキシフェニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	

【 0 1 4 4 】



【表 2 - 2】

I-21	2-(1-[[5-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-22	2-{1-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-23	2-[3-ピリジン-3-イル-1-([5-[2-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール
I-24	2-{1-[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-25	2-{3-ピリジン-2-イル-1-([5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-26	2-(1-[[5-(1, 3-オキサゾール-5-イル)-2-チエニル]スルホニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-27	1-(4-フルオロベンジル)-4-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}ピロリジン-2-オン
I-28	4-[(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル
I-29	2-{1-[5-(2-フルオロフェニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-30	2-(1-[[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)イソオキサゾール-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-31	2-(1-[[3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-32	2-(1-[5-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-33	2-[1-([5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール
I-34	2-(1-[[5-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)イソオキサゾール-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-35	2-{1-[(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-36	2-(1-[[2, 5-ジメチル-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピロル-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-37	2-(1-[[1-(フェニルスルホニル)-1H-インドル-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-39	2-{1-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-40	2-[1-([1-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール
I-41	3-{1-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イルメチル)ベンゾイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール

10

20

30

40

【 0 1 4 5 】

【表 2 - 3】

I-42	N, N-ジベンジル-5-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-1-メチル-1H-ピロール-2-スルホンアミド	
I-43	2-{1-[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-44	2-{1-[2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-45	2-(1-{[5-(1H-ピラゾル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	10
I-46	2-{1-[5-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-47	2-{1-[(5-フェニル-1, 3-オキサゾル-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-48	2-(1-{[4-(4-クロロフェニル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-49	2-{1-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-50	4-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)安息香酸	20
I-51	3-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンゾニトリル	
I-52	2-{1-[5-メチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-53	2-(1-{[5-(2-メチルフェニル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-54	2-{1-[5-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-56	2-[3-ピリジン-3-イル-1-([5-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	30
I-57	2-[3-ピリジン-3-イル-1-(4-ピリジン-2-イルベンゾイル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-58	2-(4-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-1H-ピラゾル-1-イル)ベンゾニトリル	
I-59	3-{1-[2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-60	2-(1-{[5-(3-メトキシフェニル)イソオキサゾル-3-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-61	2-{1-[2-メチル-5-(モルホリン-4-イルメチル)-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-62	N-[(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-フリル)メチル]-2-メチル-3-フラミド	40
I-63	2-{1-[(5-{4-[4-エチルピペラジン-1-イル]メチル]フェニル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	

【表 2 - 4】

I-64	2-[1-(5-フェニル-2-フロイル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-65	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(2-ピリジン-4-イル-1, 3-チアゾル-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-66	2-{1-[5-(4-ニトロフェニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-67	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(2-ピリジン-2-イル-1, 3-チアゾル-5-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-68	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[3-(1H-テトラゾル-1-イル)ベンゾイル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-69	2-{1-[(5-フェニル-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-70	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[(5-(1H-テトラゾル-1-イル)-1H-ピラゾル-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-71	2-(1-{[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾル-5-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-72	2-(1-{[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロル-2-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-73	2-{1-[2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-74	2-[1-(2, 2'-ビチエン-5-イルカルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-75	2-{1-[(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾル-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-76	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-77	4-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-1-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン
I-78	2-{1-[(5-メチル-2-フェニル-1, 3-オキサゾル-4-イル)アセチル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-79	2-[1-(5-[4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-80	2-{1-[(5-{2-[(イソプロピルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-81	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[(5-(2-チエニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-82	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾル-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-83	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-4-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-84	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[4-(1H-ピロル-1-イル)ベンゾイル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール

10

20

30

40

【表 2 - 5】

I-85	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(2-フェノキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-86	3-フルオロ-2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-87	2-(1-{5-[(ベンジルスルファニル)メチル]-2-フロイル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-88	2-{1-[5-メチル-4-(ピペリジン-1-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-89	2-[3-ピリジン-3-イル-1-(3-ピリジン-2-イルベンゾイル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール
I-90	2-{1-[(4-メチル-2-ピラジン-2-イル-1, 3-チアゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-91	2-(1-{[5-(4-メチルフェニル)イソオキサゾール-3-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-92	2-[1-(5-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-93	2-{1-[(2'-フルオロピフェニル-3-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-94	2-(1-{[5-(4-メチルフェニル)-1H-ピロル-2-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-95	2-(1-{[2-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-96	2-{1-[(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-97	2-(1, 3-ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-5-{2-[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]-2-オキソエチル}-1, 5-ジヒドロ-4H-イミダゾール-4-オン
I-98	2-{1-[(2, 4-ジフェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)アセチル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-99	2-[1-(5-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-100	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(2-ピリジン-2-イルエチル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-101	2-{1-[(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-102	2-(1-{[5-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)イソオキサゾール-3-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-103	2-{1-[(5-フェニル-1H-ピロル-2-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-104	2-(1-{[2-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-105	2-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンズアルデヒド

10

20

30

40

【表 2 - 6】

I-106	2-[3-ピリジン-3-イル-1-[(5-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-107	N-(4-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド
I-108	2-(1-[[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-チエニル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-109	2-{1-[(5-フェニルイソオキサゾル-3-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-110	2-{1-[(4-メチル-2-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾル-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-111	2-{1-[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾル-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-112	2-[1-(2-メチル-5-フェニル-3-フロイル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-113	2-(1-[[3-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1H-ピラゾル-5-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-114	2-フルオロ-6-[3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-115	1-(2, 4-ジメチルフェニル)-4-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]ピロリジン-2-オン
I-116	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[3-(2-チエニル)-1H-ピラゾル-5-イル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-117	2-(1-[[1-(4-メトキシフェニル)シクロペンチル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-118	1-(2-フリルメチル)-4-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]ピロリジン-2-オン
I-119	2-(1-[[1-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-120	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[(1S, 2R)-2-ピリジン-2-イルシクロプロピル]カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-121	2-(1-[[2-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾル-4-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-123	2-(1-{5-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]-2-フロイル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-125	2-(1-[[5-(2-クロロフェニル)-2-チエニル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-126	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)スルホニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-127	2-{1-[5-(1H-ピラゾル-1-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-128	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[2-(2-チエニル)-1, 3-チアゾル-4-イル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール

10

20

30

40

【表 2 - 7】

I-129	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[ (1S, 2S)-2-ピリジン-4-イルシクロプロピル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-130	2-(1-[[5-(3-ヒドロキシフェニル)イソオキサゾル-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-132	2-(1-[[5-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-チエニル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-133	2-{1-[3-メチル-5-(モルホリン-4-イルメチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-134	2-(1-[[5-(2-メチル-1, 3-チアゾル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	10
I-135	4-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンゾニトリル	
I-136	N-[[5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-チエニル]メチル]ピリジン-2-カルボキサミド	
I-137	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-138	2-(1-[[5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾル-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-139	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(ピリミジン-5-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	20
I-140	2-(1-[[5-(2-フリル)イソオキサゾル-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-142	2-{1-[(1-ベンジル-5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾル-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-143	4-[[5-(3-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-2, 5-ジメチル-N-(2-チエニルメチル)フラン-3-スルホンアミド	
I-144	2-(1-[[5-(3-クロロフェニル)-2-チエニル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-145	2-(1-[[2-(4-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾル-4-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	30
I-146	3-フルオロ-2-{1-[(3-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-147	2-{1-[5-(4-クロロフェニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-148	2-{1-[2-メチル-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	
I-149	N-ピフェニル-2-イル-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-カルボキサミド	
I-150	2-{1-[2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-3-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール	40
I-151	2-{5-[[5-(フェニル-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル)カルボニル]-2-チエニル]ピリジン	

【 0 1 5 0 】

【表 2 - 8】

I-152	4-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-1-(2-メチルフェニル)ピロリジン-2-オン
I-153	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(ピリジン-2-イルエチニル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-154	3-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-1-フェニルピロリジン-2-オン
I-155	2-{1-[5-(1-モルホリン-4-イルエチル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-156	2-{1-[(5-{2-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-158	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(2-ピリジン-3-イル-1, 3-チアゾル-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-160	N-[(4-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-2-フリル)メチル]-5-メチル-3-フラミド
I-161	2-{1-[(5-フェニルイソオキサゾル-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-162	2-{1-[5-(3-メトキシフェニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-163	4-フルオロ-2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-164	2-(5-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル]-2-チエニル)ベンゾニトリル
I-165	2-[1-[(2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-1, 3-チアゾル-4-イル)アセチル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-166	3-クロロ-2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-167	2-(1-[[5-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-168	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[5-(ピロリジン-1-イルメチル)-2-フロイル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-169	2-(1-[[1-ベンジル-2-(メチルスルファニル)-1H-イミダゾル-5-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-170	2-[3-ピリジン-3-イル-1-(5-ピリジン-2-イル-2-フロイル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-171	2-{1-[(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)スルホニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-172	2-(1-[[3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾル-4-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-173	2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-3-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-174	2-(1-[[5-(2-ヒドロキシフェニル)イソオキサゾル-3-イル]カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

【表 2 - 9】

I-175	2-(1-([5-(4-メチルフェニル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-176	2-[1-[5-(4-メチルフェニル)-2-フロイル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-177	2-[1-[(3-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-178	2-(3-ピリジン-3-イル-1-([5-(1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル)-2-チエニル]スルホニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-179	2-(1-([2, 5-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロル-3-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	10
I-180	2-[1-(5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]-3-フルオロフェノール	
I-181	3-メトキシ-2-[3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-182	2-(1-([2-(ベンジルアミノ)-1, 3-チアゾル-5-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-183	4-([5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル)-1-フェニルピロリジン-2-オン	
I-184	2-(1-([3-(2-フリル)-1H-ピラゾル-5-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	20
I-185	3-[3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-186	2-[1-[(3-フェニルイソオキサゾル-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-188	2-(1-([3-(3-メチルフェニル)-1H-ピラゾル-5-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-190	2-(1-([5-(4-クロロフェニル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-191	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フロイル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	30
I-192	3-(3-ピリジン-3-イル-1-[5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フロイル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール	
I-193	2-[1-([5-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-194	2-[1-(5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-195	2-[1-(5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	
I-196	2-[1-(5-[4-(アミノメチル)-2-メチルフェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール	40
I-197	2-(5-([5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル)-2-チエニル)安息香酸	



【表 2 - 1 0】

I-198	2-[1-([5-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-200	2-[1-([2-[2-(アミノメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-201	3-フルオロ-4-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンゾニトリル	
I-202	2-[1-([5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-203	2-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンズアミド	10
I-204	2-[1-([1-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-205	2-[1-([5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピラジン-2-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-207	2-(1-{[5-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-208	2-(1-{[5-(2-イソプロピルフェニル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-209	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-211	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-(フェノキシメチル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-212	N-(3-{[エチル(フェニル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-213	N-[3-(4-プロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-214	N-(2-ベンジルフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-215	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(6-フェノキシピリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-216	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-217	2-[1-([5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-(5-アミノピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-218	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-メチル-2-フェニルピリミジン-5-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-219	N-[5-(1, 1-ジメチルプロピル)-2-フェノキシフェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	40
I-220	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-メトキシフェニル-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-221	2-[1-([5-[4-(2-アミノ-1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	

【表 2 - 1 1】

I-222	2-[1-({2-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-5-イル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-223	4-(5-{[5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)イソインドリン-1-オン	
I-224	N-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-225	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[3-(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	10
I-226	3-フルオロ-2-(3-ピリジン-3-イル-1-{[5-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-227	3-フルオロ-2-{1-[(1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール	
I-228	N-[4-(1, 1-ジオキシド-1, 2-チアジナン-2-イル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-229	N-[2-(2, 3-ジメチルフェノキシ)ピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-230	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-{6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-イル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-231	2-[1-({5-[2-(2-アミノエチル)フェニル]-2-チエニル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-232	3-フルオロ-2-(3-ピリジン-3-イル-1-{[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-233	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-234	N-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-235	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-236	N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-237	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-238	(4S)-1-(2, 4-ジメチルフェニル)-4-{[5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル}ピロリジン-2-オン	
I-240	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-{4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]フェニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	40
I-241	2-[1-({5-[2-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル]-2-チエニル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-242	2-[1-({5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル}カルボニル)-3-(6-アミノピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	

【表 2 - 1 2】

I-243	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-[(5-メチル-1, 3, 4-チアゾール-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-244	2-[1-({5-[2-(アミノメチル)-4-メトキシフェニル]-2-チエニル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-245	N-[1-(4-クロロベンジル)-5-オキソピロリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-246	3-フルオロ-2-(1-{{5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-チエニル}カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	10
I-247	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(フェノキシメチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-248	N-[3-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-チエニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-249	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-[4-(1H-ピロル-1-イル)フェニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-250	N-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-251	N-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-252	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-253	N-(4-ベンジルフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-254	N-(5-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-255	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-256	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-257	3-フルオロ-2-[3-ピリジン-3-イル-1-({5-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-2-チエニル}カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-258	N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-259	N-(2-[[シクロヘキシル(メチル)アミノ]スルホニル]フェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-260	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-261	N-{4-[(2-クロロベンジル)オキシ]フェニル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	40
I-262	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4'-メトキシフェニル-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	

【 0 1 5 5 】

【表 2 - 1 3】

I-263	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(2-フェニルキノリン-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-264	N-(3-ベンゾイルフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-265	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-メチルフェノキシ)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-266	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-{2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	10
I-267	N-[4-(2, 5-ジメトキシベンゾイル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-268	2-(1-{[5-(4-ブロモフェニル)イソオキサゾール-3-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-269	N-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-270	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-271	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-{2-[7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]ピリジン-3-イル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-272	N-(2'-フルオロピフェニル-3-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-273	2-{3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-274	3-フルオロ-2-{3-ピリジン-3-イル-1-[2-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-276	2-[1-{[5-[4-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-277	N-[2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-278	N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-279	3-フルオロ-2-[1-{[1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-280	2-[1-{[5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-(5-メチルピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-281	2-[1-{[5-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	40
I-282	2-[1-{[5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-(5-アミノピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	

【 0 1 5 6】

【表 2 - 1 4】

I-283	3-フルオロ-2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-284	N-{1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-285	N-{4-[(4-クロロベンジル)オキシ]フェニル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-286	N-(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-287	N-[2-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-288	N-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-289	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-メチルピフェニル-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-290	3-フルオロ-2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(2-ピリジン-2-イル-1, 3-チアゾール-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-291	N-(1-ベンジル-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-292	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(2-フェノキシピリジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-294	3-フルオロ-2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-295	N-(4-ベンゾイルフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-296	2-{3-(5-アミノピリジン-3-イル)-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-297	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-298	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4'-メチルピフェニル-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-299	N-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-300	N-{5-クロロ-6-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-301	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

I-303	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(5-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-304	N-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-305	N-[5-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-306	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-307	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-(フェニルスルファニル)ピリジン-3-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-308	3-フルオロ-2-(1-[[5-(3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール
I-309	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[1-メチル-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-310	N-{5-[(ジベンジルアミノ)スルホニル]-1-メチル-1H-ピロル-2-イル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-311	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-{4-[(ピリジン-2-イルアミノ)スルホニル]フェニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-312	3-フルオロ-2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-313	N-(1-ベンジルペリジン-4-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-314	3-フルオロ-2-{1-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-315	2-([5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル)アミノ安息香酸ベンジル
I-316	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(フェニルスルホニル)-3-チエニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-317	N-[5-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-318	2-[1-(5-[2-(アミノメチル)-4-(ジメチルアミノ)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール
I-319	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-フェノキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-320	2-{3-(5-メチルピリジン-3-イル)-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール
I-321	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(1-フェニルシクロペンチル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド
I-322	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-{4-[(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)スルホニル]フェニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

I-323	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-325	3-フルオロ-2-{1-[(5-{3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール	
I-326	3-フルオロ-2-{1-[(5-{3-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール	
I-327	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	10
I-328	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-329	N-[2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-330	2-(1-{[5-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-331	N-[3-(ベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-332	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-333	N-[5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-334	N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-335	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチルイソオキサゾール-5-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-336	N-{4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-337	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-338	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-[(4-ニトロフェニル)スルファニル]フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-339	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-(1-ピリミジン-2-イルピペラジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-340	3-フルオロ-2-{1-[(5-{2-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}フェノール	
I-341	N-(5-シクロヘキシル-2-メトキシフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	40
I-342	N-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-343	N-ビフェニル-4-イル-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	

【表 2 - 17】

I-344	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(1-フェニルシクロヘキシル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-347	2-(1-([5-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-348	N-{2-[2-(5-プロモ-2-メトキシフェニル)エチル]-3-フルオロフェニル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-349	N-[1-(2-クロロベンジル)-5-オキソピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	10
I-350	2-(3-ピリジン-3-イル-1-([5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-2-チエニル]カルボニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-351	N-(4'-フルオロピフェニル-3-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-352	N-{2-[(2-シアノフェニル)スルファニル]フェニル}-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-353	N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-354	N-(1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-355	2-[1-([5-[3-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)メチル]フェニル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	
I-356	2-[1-([5-[2-(アミノメチル)-4-クロロフェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-357	N-[4-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-358	N-[1-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-359	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-360	N-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-361	N-[(1R, 2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-362	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-{6-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-364	N-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	40
I-365	N-(4-ベンゾイル-2-ニトロフェニル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	

【0160】



【表 2 - 18】

I-366	N-[1-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-367	5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-N-[4'-(トリフルオロメチル)フェニル-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-368	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-メトキシフェニル)-1, 2, 3-チアジアゾル-5-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-369	2-{3-(5-アミノピリジン-3-イル)-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル}-3-フルオロフェノール	10
I-370	2-[1-{5-[4-(アミノメチル)-2-クロロフェニル]-2-チエニル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-371	2-[1-{5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル}カルボニル)-3-(5-フルオロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-372	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-373	N-[2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-374	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	20
I-376	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[6-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-377	2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-378	2-[1-{2-[2-(アミノメチル)フェニル]-1, 3-チアゾール-4-イル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-379	N-(5-[5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン-3-イル)アセトアミド	
I-380	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-(フェニルスルホニル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	30
I-381	2-[1-{5-[3-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]-2-チエニル}カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-382	N-[(3R)-1-ベンジルピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-383	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-[3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-イル)メチル]フェニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-384	N-[5-クロロ-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	40
I-385	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[2-(4-メチルフェニル)キノリン-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	

【0161】

【表 2 - 19】

I-386	N-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-387	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-388	5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド	
I-389	3-フルオロ-2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	10
I-390	2-[1-(5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-クロロフェノール	
I-391	(1S, 2R, 5S)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 2-([5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]カルボニル)アミノ)ベンゾエート	
I-392	3-フルオロ-2-[3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[(1-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-393	3-フルオロ-2-(3-ピリジン-3-イル-1-[[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	20
I-394	3-フルオロ-2-(3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[[1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール	
I-395	2-[1-(1-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	
I-396	2-[1-(1-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル)-3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	
I-397	2-(1-[5-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロフェノール	30
I-398	2-(1-[5-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロフェノール	
I-399	3-フルオロ-2-[1-[(1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-400	3-フルオロ-2-[3-ピリジン-3-イル-1-[(1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール	
I-401	2-[1-(1-[2-(アミノメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-3-イル]カルボニル)-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	40
I-402	2-[1-[5-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル)-2-チエニル]カルボニル]-3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-3-フルオロフェノール	

【表 2 - 2 0】

I-403	2-[1-{[5-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドル-4-イル)-2-チエニル]カルボニル}-3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]-3-フルオロフェノール
I-404	3-フルオロ-2-(3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-{[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-405	3-フルオロ-2-(3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-{[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-8-イル)-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-406	3-フルオロ-2-(3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-{[5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール
I-407	3-フルオロ-2-[1-{[5-[2-(メトキシメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-408	2-[1-{[5-[2-[(2-アミノエトキシ)メチル]フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]-3-フルオロフェノール
I-409	2-(1-{[5-(2-[(2-ジメチルアミノ)エトキシ]メチル]フェニル)-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)-3-フルオロフェノール
I-410	3-フルオロ-2-[1-{[5-[2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-ピリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-411	3-フルオロ-2-[3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-{[5-[2-(メトキシメチル)フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-412	2-[1-{[5-[2-[(2-アミノエトキシ)メチル]フェニル]-2-チエニル]カルボニル}-3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]-3-フルオロフェノール
I-413	2-[1-{[5-(2-[(2-ジメチルアミノ)エトキシ]メチル]フェニル)-2-チエニル]カルボニル}-3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]-3-フルオロフェノール
I-414	3-フルオロ-2-[3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[5-[2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル]-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール
I-415	5-[5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-3-イル]ニコチン酸
I-416	5-[5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-3-イル]-N-メチルニコチンアミド
I-417	5-[5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-3-イル]ニコチンアミド
I-418	2-[3-[5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル]-1-[5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]-3-フルオロフェノール

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

I-419	3-フルオロ-2-{3-[5-[(メチルアミノ)メチル]ピリジン-3-イル]-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-420	2-{3-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]ピリジン-3-イル]-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}-3-フルオロフェノール
I-421	3-フルオロ-2-{3-[5-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-422	2-{3-[5-[(2-アミノエトキシ)メチル]ピリジン-3-イル]-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}-3-フルオロフェノール
I-423	3-フルオロ-2-{3-[5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]ピリジン-3-イル]-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール
I-424	2-{3-(5-アミノピリジン-3-イル)-1-[(5-{2-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}-3-フルオロフェノール
I-425	3-フルオロ-2-{3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[(5-{2-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}-2-チエニル)カルボニル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール

10

20

【 0 1 6 4】

。

【 0 1 6 5】

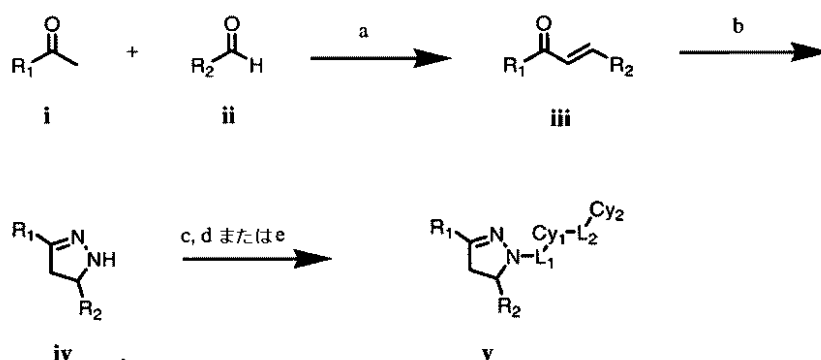
本発明の化合物は、当業者にわかる方法によって、および/または以下に示すスキームおよび以下の合成例を参照することにより調製され得る。例示的な合成経路を以下のスキーム 1 および 2 ならびに実施例に示す。

【 0 1 6 6】

【化 3】

30

スキーム 1



40

【 0 1 6 7】

反応条件：(a) 2.5 M NaOH、0、2 時間；またはピペリジン、100、1 時間；(b) H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O、EtOH、80、一晚；(c) EDCl、HO<sub>2</sub>C-Cy<sub>1</sub>L<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>、DCM、rt、一晚；(d) ClO<sub>2</sub>S-Cy<sub>1</sub>L<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>、ピリジン、rt、18 時間；(e) OCN-Cy<sub>1</sub>L<sub>2</sub>Cy<sub>2</sub>、DMF、DCE、rt、20 時間。

【 0 1 6 8】

上記のスキーム 1 は、式 (I) の化合物を調製するための一般的な経路を示す。i と i

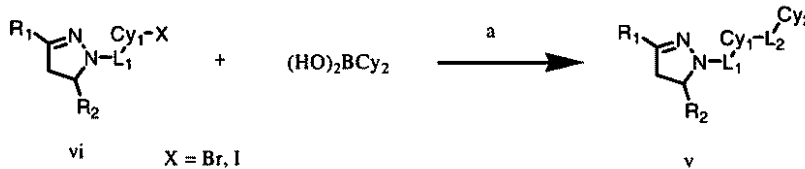
50

i (式中、 $R_1$  および  $R_2$  は、適切に置換されている環である) の反応により、カルコン i i i が得られる (a)。ヒドラジン-水和物含有 EtOH での処理により、ピラゾリン i v が得られる (b)。化合物 v は、i v をカルボン酸と反応させてアミドとし (c)、塩化スルホニルと反応させてスルホンアミドとし (d)、イソシアネートと反応させて置換尿素とする (e) ことにより調製される。

【0169】

【化4】

スキーム2



10

【0170】

反応条件：(a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、DMF、MeOH、 $\text{H}_2\text{O}$ 、MWI、100、15 min。

【0171】

あるいはまた、化合物 v は、化合物 vi と  $\text{Cy}_2\text{-M}$  (式中、M は、ボロン酸、亜鉛またはスズ部分である) との遷移金属媒介型交差カップリングによって調製され得る。例えば、スキーム2に示すように、化合物 v は、パラジウム触媒の存在下での化合物 vi と  $\text{Cy}_2$  のボロン酸誘導体とのスズキカップリングによって調製され得る。

20

【0172】

当業者には、出発材料または試薬を変えることにより、上記に示したものと同様の方法によって、さらなる式(I)の化合物が調製され得ることが認識されよう。

【0173】

上記のように、本発明は、Rafキナーゼのインヒビターである化合物を提供する。該化合物は、Rafキナーゼに結合および/またはRafキナーゼを阻害する能力について、インビトロまたはインビボでアッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、該キナーゼが基質のタンパク質またはペプチドをリン酸化する能力の阻害を測定するアッセイが挙げられる。択一的なインビトロアッセイは、該化合物が該キナーゼに結合する能力を数量詞で表わすものである。インヒビターの結合は、結合前に該インヒビターを放射性標識し、インヒビター/キナーゼ複合体を単離し、結合された放射性標識の量を測定することにより測定され得る。あるいはまた、インヒビターの結合は、新たなインヒビターを既知の放射性リガンドに結合させた該キナーゼとともにインキュベートする競合実験を行なうことにより測定され得る。また、該化合物は、プロテインキナーゼ活性によって媒介される細胞機能または生理学的機能に影響を及ぼす能力についてアッセイされ得る。このような活性の各々に関するアッセイは、本実施例に記載したもの、および/または当該技術分野で知られたものである。

30

【0174】

したがって、別の態様において、本発明は、Rafキナーゼの阻害が所望される細胞を式(I)の化合物と接触させることを含む、細胞においてRafキナーゼ活性を阻害するための方法を提供する。一部の実施形態では、式(I)の化合物は、該細胞内の1種類より多くのRafキナーゼ酵素と相互作用し、その活性を低下させる。一例として、B-RafおよびC-Rafに対してアッセイする場合、一部の式(I)の化合物は両方の酵素の阻害を示す。一部の実施形態では、式(I)の化合物は選択的である、すなわち、ある1種類のRafキナーゼ酵素の阻害に必要とされる該化合物の濃度は、別のRafキナーゼ酵素の阻害に必要とされる該化合物の濃度よりも低い、好ましくは少なくとも2倍、5倍、10倍または50倍低い。

40

【0175】

50

一部のある実施形態では、式(Ⅰ)の化合物は、1種類以上のRafキナーゼ酵素を、他の無関連のキナーゼ酵素の阻害に必要とされる該化合物の濃度よりも低い濃度で阻害する。一部の他の実施形態では、Rafキナーゼの阻害に加えて、式(Ⅰ)の化合物は、1つ以上の他のキナーゼ酵素、好ましくは、腫瘍細胞の増殖に関与する他のキナーゼ酵素もまた阻害する。

【0176】

したがって、本発明は、かかる阻害が所望される細胞を式(Ⅰ)の化合物と接触させることを含む、細胞増殖の阻害方法を提供する。語句「細胞増殖の阻害」は、式(Ⅰ)の化合物が、該インヒビターと接触させていない細胞と比較したときの、接触させた細胞において細胞数または細胞の成長を抑制する能力を示すために使用する。細胞増殖の評価は、細胞計数装置を用いて、または細胞バイアビリティのアッセイ(例えば、MTTもしくはWSTアッセイ)によって、細胞を計数することにより行なわれ得る。細胞が充実性増殖状態にある場合(例えば、充実性の腫瘍または器官)、細胞増殖のかかる評価は、例えばカリパスを用いて増殖を測定し、該接触させた細胞と接触させていない細胞とで該増殖のサイズを比較することにより行なわれ得る。

10

【0177】

好ましくは、該インヒビターと接触させた細胞の増殖は、接触させていない細胞の増殖と比べて少なくとも約50%遅滞される。種々の実施形態において、該接触させた細胞の細胞増殖は、接触させていない細胞と比べて少なくとも約75%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%阻害される。一部のある実施形態では、語句「細胞増殖の阻害」は、該接触させていない細胞と比べたときの接触させた細胞の数の減少を包含する。したがって、接触細胞において該細胞の増殖を阻害するキナーゼインヒビターは、該接触細胞に対して、増殖遅滞、増殖停止、プログラムされた細胞死(すなわち、アポトーシス)、または壊死性細胞死の実行を誘導し得る。

20

【0178】

別の態様において、本発明は、上記規定の式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、および薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【0179】

本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩がこのような組成物に用いられる場合、該塩は、好ましくは、無機または有機系の酸および塩基から誘導されるものである。適当な塩の概説については、例えば、Berge, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、A. Gennaro 編、Lippincott Williams & Wilkins、2000を参照のこと。

30

【0180】

適当な酸付加塩の非限定的な例としては、以下のもの：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンフルスルホン酸塩、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、ルコヘプタン酸塩(lucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、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、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩(tosylate)およびウンデカン酸塩が挙げられる。

40

【0181】

好適な塩基付加塩としては、限定されないが、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(ナトリウム塩およびカリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩およびマグネシウム塩など)、有機塩基(ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなど)

50

との塩、ならびにアミノ酸（アルギニン、リシンなど）との塩が挙げられる。

【0182】

また、塩基性の窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル（塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチルなど）；硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルなど）、長鎖ハロゲン化物（塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなど）、ハロゲン化アラルキル（臭化ベンジルおよびフェネチルなど）などの薬剤で第4級化されたものであり得る。それにより、水または油に溶解性または分散性の生成物が得られる。

【0183】

用語「薬学的に許容され得る担体」は、本明細書において、レシピエント被検体、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトと適合性であり、活性薬剤を標的部位に該薬剤の活性を終結させることなく送達するのに適した物質を示すために用いる。担体と関連する毒性または有害効果（もし、あれば）は、好ましくは、活性薬剤の意図される用途に対する妥当な危険性／受益性割合に釣り合うものである。

【0184】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野でよく知られた方法、特に、慣用的な造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥または乳化プロセスなどによって製造され得る。該組成物は種々の形態で、例えば、顆粒剤、沈降型薬剤（*precipitate*）もしくは微粒剤、粉末剤（例えば、凍結乾燥、回転乾燥または噴霧乾燥粉末）、非晶質粉末剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤または液剤で作製され得る。製剤には、任意選択で、安定剤、pH調整剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調整剤およびこれらの組合せが含まれ得る。

【0185】

医薬製剤は、液体、例えば限定されないが、油、水、アルコールなど、およびこれらの組合せを用いて、液状の懸濁剤または液剤として調製され得る。医薬に適した界面活性剤、懸濁剤または乳化剤が、経口または非経口投与のために添加され得る。懸濁剤としては、油類、例えば限定されないが、ピーナッツ油、ゴマ油、綿実油、コーン油およびオリーブ油が挙げられ得る。また、懸濁剤調製物には、脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドなどが含有されることがあり得る。懸濁剤製剤には、アルコール、例えば限定されないが、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコールなどが含有され得る。エーテル（限定されないが、ポリ（エチレングリコール）など）、石油系炭化水素（鉱油およびワセリンなど）；ならびに水もまた、懸濁剤製剤に使用され得る。

【0186】

このような組成物に使用され得る薬学的に許容され得る担体としては、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、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（リン酸塩など）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-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が挙げられる。

【0187】

好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、哺乳動物、好ましくはヒトへの医薬の投与のために製剤化される。かかる本発明の医薬組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、経表面、経直腸、経鼻、口腔内、経膈または埋入レザバーで投与され得る。用語「非経口」は、本明細書で用いる場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内および頭蓋内への注射または注入手法を包含する。好ましくは、該

10

20

30

40

50

組成物は、経口、静脈内または皮下投与される。本発明の製剤は、短期作用性、速放性または長期作用性となるように設計され得る。なおさらに、該化合物は、全身性手段ではなく局所手段で投与され得る（腫瘍部位での投与など（例えば、注射により））。

#### 【0188】

本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性または油性の懸濁剤であり得る。このような懸濁剤は、当該技術分野で知られた手法に従い、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて製剤化され得る。また、滅菌注射用調製物は、無毒性の非経口に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌された注射用の液剤または懸濁剤（例えば、1, 3 - ブタンジオール中の液剤など）であり得る。中でも、使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌された固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用されている。この目的のため、任意の無刺激性の固定油、例えば、合成モノ - またはジ - グリセリドが使用され得る。脂肪酸（オレイン酸など）およびそのグリセリド誘導体は、注射用剤の調製に有用であり、これらは、天然の医薬として許容され得る油類、例えばオリーブ油またはヒマシ油など、特に、そのポリオキシエチル化形態である。また、このような油性の液剤または懸濁剤には、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（カルボキシメチルセルロースなど）または薬学的に許容され得る投薬形態（例えば、乳化剤および懸濁剤）の製剤化に一般的に使用されている同様の分散剤が含有されることがあり得る。薬学的に許容され得る固形、液状または他の投薬形態の製造に一般的に使用されている他の一般的に使用されている界面活性剤（Tweens、Spans など）および他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的に使用され得る。該化合物は、注射、例えば、ボラス注射または連続注入などによる非経口投与用に製剤化され得る。注射用の単位投薬形態は、アンプルまたは反復投与容器であり得る。

#### 【0189】

本発明の医薬組成物は、任意の経口に許容され得る投薬形態、例えば限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用されている担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）もまた、典型的に添加される。カプセル剤形態での経口投与のためには、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。水性懸濁剤が経口使用に必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と合わされる。所望の場合、ある種の甘味剤、フレーバー剤または着色剤もまた添加され得る。

#### 【0190】

あるいはまた、本発明の医薬組成物は、経直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これは、薬剤を、室温では固形であるが直腸温度では液状となり、したがって直腸内で融解して該薬剤を放出する適当な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製され得る。かかる物質としては、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

#### 【0191】

また、本発明の医薬組成物は、特に、治療標的が経表面適用により容易に到達可能な領域または器官を含む場合（例えば、目、皮膚または下部腸管の疾患）、経表面投与され得る。好適な経表面製剤は、このような領域または器官の各々に対して容易に調製される。

#### 【0192】

下部腸管への経表面適用は、経直腸坐剤製剤（上記参照）または適当な注腸製剤にて行なわれ得る。また、経表面 / 経皮膚パッチも使用され得る。経表面適用のためには、医薬組成物は、1種類以上の担体に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適当な軟膏に製剤化され得る。本発明の化合物の経表面投与のための担体としては、限定されないが、鉱油、液状ワセリン、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、乳化性ワックスおよび水が挙げられる。あるいはまた、医薬組成物は、1種類以上の薬学的に許容され得る担体に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適当なローション剤またはクリーム剤に製剤化され得る。好適な担体としては、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。

【0193】

眼科使用のためには、医薬組成物は、等張性のpH調整済滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁剤として、または好ましくは等張性のpH調整済滅菌生理食塩水中の液剤として、保存料（塩化ベンジルアルコニウムなど）とともにまたは（our）なしのいずれかで製剤化され得る。あるいはまた、眼科使用のために、医薬組成物は軟膏（ワセリンなど）に製剤化され得る。

【0194】

また、本発明の医薬組成物は、経鼻エーロゾル剤または吸入によって投与され得る。かかる組成物は、当該技術分野でよく知られた医薬製剤化手法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存料、バイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび/または他の慣用的な可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の液剤として調製され得る。

【0195】

本発明の医薬組成物は、好ましくは、Rafキナーゼ媒介性障害を有するか、または該障害を発症するか、もしくは再発が起こるリスクのある患者への投与のために製剤化される。用語「患者」は、本明細書で用いる場合、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトを意味する。本発明の好ましい医薬組成物は、経口、静脈内または皮下投与のために製剤化されたものである。しかしながら、治療有効量の本発明の化合物を含む上記の投薬形態はいずれも、充分、常套的な実験手法の範囲内であり、したがって、充分、本発明の範囲に含まれる。一部のある実施形態では、本発明の医薬組成物は、さらに、別の治療用薬剤含むものであってもよい。一部のある実施形態では、かかる他の治療用薬剤は、処置対象の疾患または病状を有する患者に通常投与されるものである。

【0196】

「治療有効量」により、プロテインキナーゼ活性またはRafキナーゼ媒介性障害の重症度の検出可能な低減をもたらすのに十分な量を意図する。Rafキナーゼインヒビターの必要量は、対象の細胞型に対する該インヒビターの有効性および障害を処置するのに必要とされる時間の長さに依存する。また、任意の具体的な患者に対する具体的な投薬量および処置レジメンは、さまざまな要素、例えば、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢、体重、一般健康状態、性別および食事、投与期間、排出速度、併用薬物、処置医の判断、ならびに処置対象の具体的な疾患の重症度に依存することは理解されよう。本発明の組成物中に存在させるさらなる治療用薬剤の量は、典型的には、該治療用薬剤を唯一の活性薬剤として含む組成物において通常投与され得る量以下である。好ましくは、さらなる治療用薬剤の量は、該薬剤を唯一の治療活性薬剤として含む組成物に通常存在させる量の約50%～約100%範囲である。

【0197】

別の態様において、本発明は、Rafキナーゼ媒介性障害を有するか、または該障害を発症するか、もしくは再発が起こるリスクのある患者の処置方法を提供する。本明細書で用いる場合、用語「Rafキナーゼ媒介性障害」は、Rafキナーゼの発現もしくは活性の増大によって引き起こされるか、または該増大を特徴とする、あるいはRafキナーゼ活性を必要とする任意の障害、疾患または病状を包含する。また、用語「Rafキナーゼ媒介性障害」は、Rafキナーゼ活性の阻害が有益な任意の障害、疾患または病状を包含する。

【0198】

本発明のRafキナーゼインヒビターは、例えば増殖性障害を有する被検体において、有益な治療効果または予防効果を得るために使用され得る。増殖性障害の非限定的な例としては、慢性炎症性増殖性障害、例えば、乾癬および慢性関節リウマチ；増殖性眼障害、例えば、糖尿病性網膜症；良性増殖性障害、例えば、血管腫；ならびに癌が挙げられる。

10

20

30

40

50

本明細書で用いる場合、用語「癌」は、制御不可能または調節不全の細胞増殖、細胞分化の低減、周囲組織に浸潤する不適切な能力、および／または異所性部位での新たな増殖を確立する能力を特徴とする細胞の障害をいう。用語「癌」は、限定されないが、充実性腫瘍および血液媒介性腫瘍を包含する。用語「癌」は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液および脈管の疾患を包含する。さらに、用語「癌」は、原発性および転移性の癌を包含する。

#### 【0199】

開示した R a f キナーゼインヒビターで処置され得る充実性腫瘍の非限定的な例としては、膀胱癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌（例えば、転移性乳癌）；前立腺癌（例えば、アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性前立腺癌）；腎臓癌（例えば、転移性の腎細胞癌など）；肝細胞癌；肺癌（例えば、非小細胞肺癌（N S C L C）、気管支肺癌（B A C）、および肺の腺癌など）；卵巣癌（例えば、進行性上皮または原発性腹膜癌など）；頸部の癌；胃癌；食道癌；頭部および首部の癌（例えば、頭部および首部の扁平上皮癌など）；皮膚癌（例えば、悪性黒色腫など）；神経内分泌の癌（例えば、転移性の神経内分泌の腫瘍）；脳腫瘍（例えば、神経膠腫、退形成型希乏突起膠腫、成人型多形グリア芽腫および成人型未分化星状細胞腫など）；骨の癌；軟組織肉腫；ならびに甲状腺癌が挙げられる。

10

#### 【0200】

開示した R a f キナーゼインヒビターで処置され得る造血系の悪性腫瘍の非限定的な例としては、急性骨髄性白血病（A M L）；慢性骨髄性白血病（C M L）（例えば、加速性 C M L および C M L 芽球期（C M L - B P））；急性リンパ芽球性白血病（A L L）；慢性リンパ性白血病（C L L）；ホジキン病（H D）；非ホジキンリンパ腫（N H L）（例えば、濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫）；B細胞リンパ腫；T細胞リンパ腫；多発性骨髄腫（M M）；ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；骨髄異形成症候群（M D S）（例えば、不応性貧血（R A）、環状鉄芽球（s i d e r b l a s t）を伴う不応性貧血（R A R S）、過剰芽細胞を伴う不応性貧血（R A E B）、および移行期における R A E B（R A E B - T））；ならびに骨髄増殖性症候群が挙げられる。

20

#### 【0201】

式（I）の化合物は、R a s - R a f - M E K - E R K 経路の異常な活性化を特徴とする癌または細胞型（例えば限定されないが、R a s の活性化および／または R a f 変異を特徴とするもの）の処置に特に有用である。一部のある実施形態では、本発明の化合物または組成物は、黒色腫、結腸癌、肺癌、乳癌、卵巣がん、肉腫および甲状腺癌からなる群より選択される癌を有するか、または該癌を発症するか、もしくは再発が起こるリスクのある患者を処置するために使用される。特定のある実施形態では、癌は黒色腫である。

30

#### 【0202】

一部のある実施形態では、本発明の R a f キナーゼインヒビターは、別の治療用薬剤と合わせて投与される。一部のある実施形態では、他方の治療用薬剤は、処置対象の疾患または病状を有する患者に通常投与されるものである。本発明の R a f キナーゼインヒビターは他方の治療用薬剤とともに、単一の投薬形態で、または別々の投薬形態として投与され得る。別々の投薬形態として投与される場合、他方の治療用薬剤は、本発明のプロテインキナーゼインヒビターの投与の前、同時または後に投与され得る。

40

#### 【0203】

一部のある実施形態では、式（I）の R a f キナーゼインヒビターは、抗癌剤と合わせて投与される。本明細書で用いる場合、用語「抗癌剤」は、癌を有する被検体にその癌を処置する目的で投与される任意の薬剤をいう。抗癌剤の非限定的な例としては、放射線療法剤；免疫療法剤；D N A 損傷性化学療法剤；および細胞の複製を破壊する化学療法剤が挙げられる。

#### 【0204】

D N A 損傷性化学療法剤の非限定的な例としては、トポイソメラーゼ I インヒビター（例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシンおよびその類縁体または代謝産物な

50

らびにドキソルビシン) ; トポイソメラーゼ I インヒビター (例えば、エトポシド、テニポシドおよびダウノルビシン) ; アルキル化剤 (例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシン C、およびシクロホスファミド) ; DNA インターカレーター (例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン) ; DNA インターカレーターおよびフリーラジカル生成剤 (ブレオマイシンなど) ; ならびにヌクレオシド模倣物 (例えば、5 - フルオロウラシル、カペシタビン (c a p e c i t i b i n e )、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびヒドロキシ尿素) が挙げられる。

10

#### 【0205】

細胞の複製を破壊する化学療法剤としては、バクリタキセル、ドセタキセル、および関連類縁体 ; ビンクリスチン、ビンブラスチン、および関連類縁体 ; サリドマイドおよび関連類縁体 (例えば、CC - 5013 および CC - 4047) ; タンパク質チロシンキナーゼインヒビター (例えば、メシル酸イマチニブおよびゲフィチニブ) ; プロテオソームインヒビター (例えば、ボルテゾミブ) ; NF - B インヒビター (例えば、I B キナーゼのインヒビター) ; 癌において過剰発現されるタンパク質に結合し、それにより癌細胞の複製を下方調節する抗体 (例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびベバシズマブ) ; ならびに癌において上方調節、過剰発現または活性化されることがわかっており、その阻害により細胞複製が下方調節されるタンパク質または酵素の他のインヒビターが挙げられる。

20

#### 【0206】

以下の調製例および試験例は、本発明がより充分に理解されるように示す。これらの例は、具体的な化合物をそのようにして作製または試験するかを例示するものであり、なんら本発明の範囲を制限するものと解釈されないものとする。

#### 【実施例】

#### 【0207】

##### 実施例

##### 定義

A c O H 酢酸

30

A C N アセトニトリル

A T P アデノシン三リン酸

B C A ビシンコニン酸

B S A ウシ血清アルブミン

B O C t e r t - ブトキシカルボニル

D C E ジクロロエタン

D C M ジクロロメタン

D I P E A ジイソプロピルエチルアミン

D M E M ダルベッコ改変イーグル培地

D M F N、N - ジメチルホルムアミド

40

D M S O ジメチルスルホキシド

D T T ジチオトレイトール

d p p f ジフェニルホスフィノフェロセン

E D C I N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩

E D T A エチレンジアミンテトラ酢酸

E t O A c 酢酸エチル

E t O H エタノール

F A ギ酸

F B S ウシ胎仔血清

h 時間

50

HEPES N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - N ' - ( 2 - エタンスルホン酸 )

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

HRMS 高解像度質量スペクトル

LAH 水素化アルミニウムリチウム

LCMS 液体クロマトグラフィー質量スペクトル

m / z 質量電荷比

Me メチル

MeOH メタノール

min 分

MS 質量スペクトル

MTT メチルチアゾールテトラゾリウム

MWI マイクロ波照射

PBS リン酸緩衝生理食塩水

PKA cAMP 依存性プロテインキナーゼ

RP - HPLC 逆相高速液体クロマトグラフィー

rt 室温

TEA トリエチルアミン

TFFA 無水トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

TMB 3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン

WST ( 4 - [ 3 - ( 4 - ヨードフェニル ) - 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 2 H - 5 - テトラゾリオ ] - 1 , 3 - ベンゼンジスルホン酸ナトリウム塩 )

LC - MS による解析方法

LCMS 条件

スペクトルは、Hewlett - Packard HP1100のPhenomenex Luna 5  $\mu$ m C18 50 x 4 . 6 mm カラムにおいて、以下の勾配を用いて測定した。

#### 【0208】

ギ酸法 ( FA ) : 0 . 1 % ギ酸含有水を 0 ~ 100 パーセント含むアセトニトリル ( 2 . 5 mL / min で 3 分間測定 )

長時間ギ酸法 ( FAL ) : 0 . 1 % ギ酸含有水を 0 ~ 100 パーセント含むアセトニトリル ( 1 . 0 mL / min で 16 分間測定 )

無極性ギ酸法 ( NFA ) 0 . 1 % ギ酸含有水を 70 ~ 100 パーセント含むアセトニトリル ( 2 . 5 mL / min で 3 分間測定 )

極性酢酸アンモニウム法 ( PAA ) : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水を 0 ~ 50 パーセント含むアセトニトリル ( 2 . 5 mL / min で 3 分間測定 )

酢酸アンモニウム法 ( AA ) : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水を 0 ~ 100 パーセント含むアセトニトリル ( 2 . 5 mL / min で 3 分間測定 )

無極性酢酸アンモニウム法 ( NAA ) 。 10 mM 酢酸アンモニウム含有水を 70 ~ 100 パーセント含むアセトニトリル ( 2 . 5 mL / min で 3 分間測定 ) 。

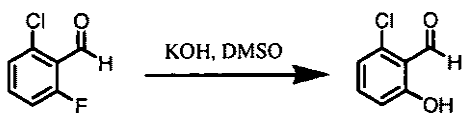
#### 【0209】

実施例 1 : 中間体と試薬の調製

2 - クロロ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒド

#### 【0210】

#### 【化5】



10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 1 】

2 - クロロ - 6 - フルオロベンズアルデヒド ( 2 . 4 4 g 、 1 5 . 4 m m o l ) の D M S O ( 2 0 m L ) 溶液に、0 で、水酸化カリウム ( 2 . 2 3 g 、 3 3 . 8 m m o l ) をゆっくりと添加した。反応混合物を攪拌し、r t まで一晚昇温させ、次いで水 ( 6 5 m L ) で希釈した。この混合物を濃 H C l で p H < 1 まで酸性化した。形成された白色固形物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させると、2 - クロロ - 6 - ヒドロキシベンズアルデヒドが得られた ( 1 . 4 8 g 、 6 1 % ) 。 L C M S : ( F A ) E S - 1 5 5 . 0 。

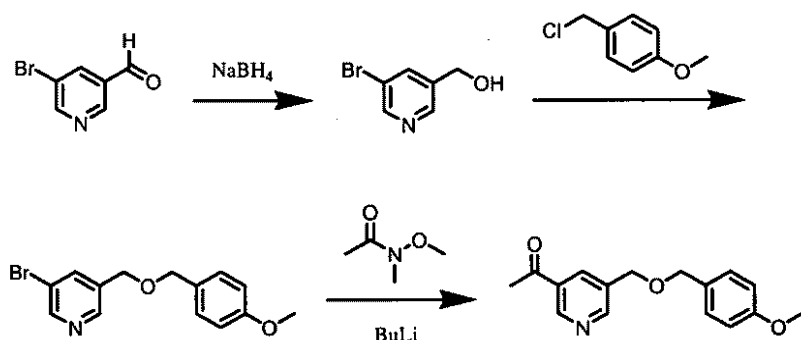
## 【 0 2 1 2 】

1 - ( 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン - 3 - イル ) エタノン

10

## 【 0 2 1 3 】

## 【 化 6 】



20

## 【 0 2 1 4 】

## 工程 1 : ( 5 - プロモピリジン - 3 - イル ) メタノール

5 - プロモニコチンアルデヒド ( 4 . 3 6 g 、 2 3 . 4 m m o l ) の E t O H ( 9 0 m L ) 溶液に、0 で、水素化ホウ素ナトリウム ( 4 . 4 g 、 1 2 0 m m o l ) を添加した。反応混合物を攪拌し、r t まで一晚昇温させ、次いで、飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液の添加によってクエンチした。混合物を小容量まで濃縮し、残渣を E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると ( 4 . 2 1 g 、 8 6 % ) が淡黄色油状物として得られ、これを、精製せずに使用した。L C M S : ( F A ) E S + 1 8 6 . 0 。

30

## 【 0 2 1 5 】

## 工程 2 : 3 - プロモ - 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン

N a H ( 1 . 1 2 g 、 2 8 . 0 m m o l ) の D M F ( 7 5 m L ) 懸濁液に、( 5 - プロモピリジン - 3 - イル ) メタノール ( 4 . 2 1 g 、 2 2 . 4 m m o l ) の D M F ( 8 m L ) 溶液を 0 で添加した。混合物を 0 で 1 5 m i n 攪拌し、次いで、1 - ( クロロメチル ) - 4 - メトキシベンゼン ( 5 . 4 1 g 、 3 4 . 6 m m o l ) を添加した後、テトラ - N - ブチルアンモニウムイオダイド ( 0 . 9 1 g 、 2 . 4 m m o l ) を添加した。反応混合物を激しく攪拌し、r t まで一晚昇温させた。反応混合物を E t O A c と水に分配した。水性の液を E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3 - プロモ - 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン ( 4 . 4 0 g 、 6 4 % ) が黄色油状物として得られた。L C M S : ( F A ) E S + 3 0 8 . 1 。

40

## 【 0 2 1 6 】

工程 3 : 1 - ( 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン - 3 - イル ) エタノン

3 - プロモ - 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン ( 4 . 4 m m o l ) のメチル t - ブチルエーテル ( 2 0 m L ) 溶液に、n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 1 . 9 6 m L ) を - 7 8 で滴下した。反応混合物を 1 5 m i n 攪拌し、次いで

50

、N - メトキシ - N - メチルアセトアミド ( 6 . 7 m m o l ) 含有メチル t - ブチルエーテル ( 3 m L ) を滴下した。反応混合物を 3 0 m i n 、 - 7 8 で撹拌し、次いで水で希釈し、r t まで昇温させた。3 0 m i n 撹拌後、相分離させ、水性の液を E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1 - ( 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン - 3 - イル ) エタノン ( 3 . 1 m m o l 、 7 0 % ) が白色固形物として得られた。L C M S : ( F A ) E S + 2 7 2 . 1。

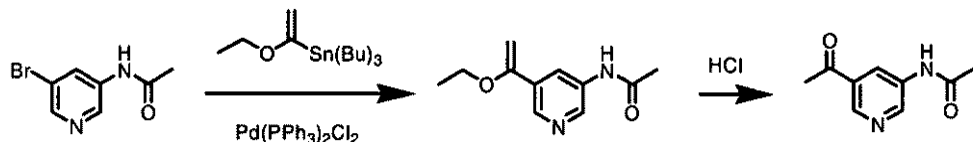
【 0 2 1 7 】

N - ( 5 - アセチルピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

【 0 2 1 8 】

10

【 化 7 】



【 0 2 1 9 】

工程 1 : N - [ 5 - ( 1 - エトキシビニル ) ピリジン - 3 - イル ] アセトアミド

N - ( 5 - ブロモピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 2 . 7 m m o l ) と P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 0 . 1 3 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 溶液に、窒素雰囲気下で、トリブチル ( 1 - エトキシビニル ) スタンナン ( 2 . 9 7 m m o l ) を添加した。反応液を 8 0 度でおよそ 2 4 h r まで撹拌した。反応混合物を r t まで放冷し、次いで K F 水溶液 ( 1 0 m L ) で希釈し、3 0 m i n 撹拌した。粘性の白色沈殿物が形成され、濾過した。濾過ケーキを水と E t <sub>2</sub> O で洗浄した。濾液を水で希釈し、E t <sub>2</sub> O で抽出した。有機系の液を合わせ、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、N - [ 5 - ( 1 - エトキシビニル ) ピリジン - 3 - イル ] アセトアミドが定量的収率で得られた。L C M S : ( F A ) E S + 2 0 5 . 2。

20

【 0 2 2 0 】

工程 2 : N - ( 5 - アセチルピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

N - [ 5 - ( 1 - エトキシビニル ) ピリジン - 3 - イル ] アセトアミド ( 2 . 4 m m o l ) のアセトン ( 9 m L )

30

溶液に、1 N H C l ( 1 m L ) を添加した。反応混合物を r t で一晩撹拌し、次いで飽和 N a H C O <sub>3</sub> で塩基性化し、E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、N - ( 5 - アセチルピリジン - 3 - イル ) アセトアミド ( 0 . 1 8 0 g 、 4 2 % ) が白色固形物として得られた。L C M S : ( F A ) E S + 1 7 9 . 1。

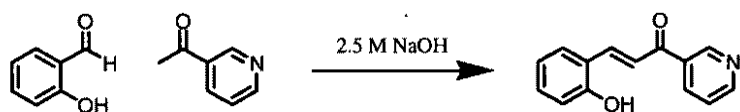
【 0 2 2 1 】

( 2 E ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 2 2 】

40

【 化 8 - 1 】



【 0 2 2 3 】

激しく撹拌したサリチルアルデヒド ( 4 5 m L 、 0 . 4 2 m o l ) の 2 . 5 M N a O H ( 3 3 0 m L ) 溶液に、0 度で、1 - ( ピリジン - 3 - イル ) エタノン ( 4 6 . 2 m L 、 0 . 4 2 2 m o l ) を 5 0 m i n かけて滴下した。0 度で 2 h 撹拌後、反応混合物を水 ( 1 5 0 m L ) と E t O H ( 1 5 0 m L ) で希釈した。混合物を濃 H C l で p H = 3 に酸

50

性化した。得られた黄色固形物を濾過し、乾燥させると、(2E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オン(69.8g、73%)が得られ、これを、さらに精製することなく使用した。LCMS:(FA)ES+226.2、ES-224.2。

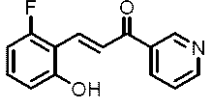
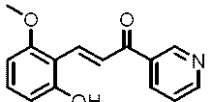
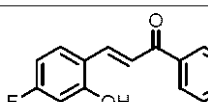
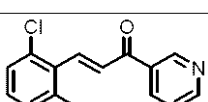
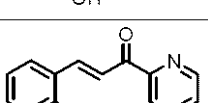
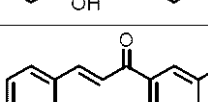
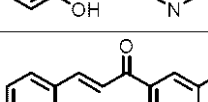
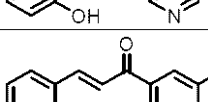
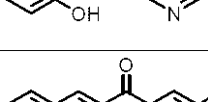
【0224】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、(2E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オンについて記載したものと同様の方法で調製した。

【0225】

【化8-2】

10

	(2E)-3-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 244.2, ES- 242.3.
	(2E)-3-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 256.2, ES- 254.3.
	(2E)-3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 244.2, ES- 242.3.
	(2E)-3-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 260.2, ES- 258.2.
	(2E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-2-イルプロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 226.2, ES- 224.3.
	(2E)-1-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 244.2, ES- 242.3.
	(2E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-(5-メチルピリジン-3-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 240.3.
	(2E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-(5-[[4-メトキシベンジル]オキシ]メチル)ピリジン-3-イル)プロプ-2-エン-1-オン	LCMS: (FA) ES+ 376.1.
	N-{5-[(2E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロプ-2-エノイル]ピリジン-3-イル}アセトアミド	LCMS: (FA) ES+ 283.2.

20

30

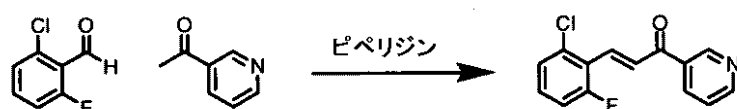
【0226】

40

(2E)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-ピリジン-3-イルプロプ-2-エン-1-オン

【0227】

【化9-1】



【0228】

2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド(0.599g、3.8mmol)および

50

1 - フェニルエタノン (0.414 mL、0.38 mmol) とピペリジン (1 mL) の混合物を 100 で 1 h 加熱した。反応混合物を r t まで放冷し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(2E) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン (0.28 g、28%) が得られた。

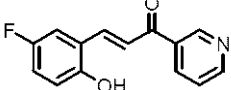
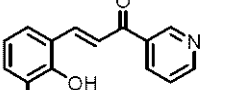
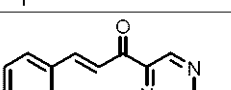
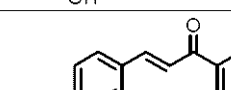
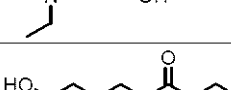
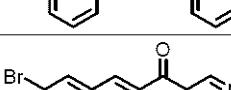
【0229】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、(2E) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オンについて記載したものと同様の方法で調製した。

【0230】

10

【化9-2】

	(2E) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン	LCMS: (FA) ES+ 244.3, ES- 242.3.
	(2E) - 3 - (3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン	LCMS: (FA) ES+ 244.2, ES- 242.0.
	(2E) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピリジン - 2 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン	LCMS: (FA) ES- 227.1.
	(2E) - 3 - [4 - (ジエチルアミノ) - 2 - ヒドロキシフェニル] - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン	LCMS: (FA) ES+ 297.3.
	(2E) - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン	LCMS: (FA) ES+ 226.
	(2E) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン	LCMS: (FA) ES+ 304.

20

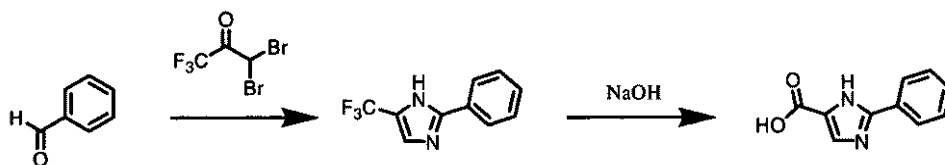
30

【0231】

2 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸

【0232】

【化10-1】



40

【0233】

工程1: 2 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール

酢酸ナトリウム (44.1 mmol) の水 (10 mL) 溶液に、3,3 - ジブromo - 1,1 - トリフルオロアセトン (22 mmol) を添加した。反応混合物を 100 で 30 min 攪拌し、次いで r t まで冷却した。この溶液に、ベンズアルデヒド (19.7 mmol) を含有する水酸化アンモニウム (20 mL) と MeOH (60 mL) を添加した。反応混合物を r t で 28 時間攪拌し、次いで濃縮した。湿性固形物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させると、2 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (3.34 g、80%) が褐色固形物として得られ、これを、精製せずに使用した。

50



## 【0234】

工程2：2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(47.1 mmol)およびNaOH(63.8 mmol)と水(20 mL)の混合物を95 で一晚撹拌した。反応混合物をrtまで放冷し、水で希釈し、DCMで抽出した。水性の液のpHを1N HClでpH=7に調整し、この溶液を再度DCMで抽出した。水性の液を濃縮すると、2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸が白色固形物として得られ、これを、さらに精製することなく使用した。

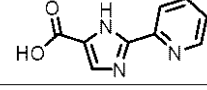
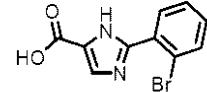
## 【0235】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸について記載したものと同様の方法で調製した。

10

## 【0236】

## 【化10-2】

	2-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 190.1, ES- 188.1.
	2-(2-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 267.0, ES- 265.0.

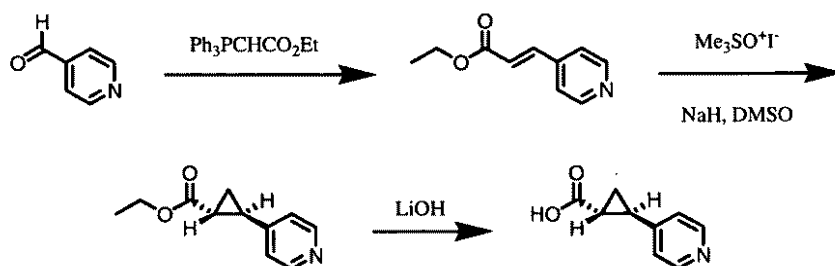
20

## 【0237】

トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパンカルボン酸

## 【0238】

## 【化11-1】



30

## 【0239】

工程1：(2E)-3-ピリジン-4-イルアクリル酸エチル

イソニコチンアルデヒド(0.811 mL、8.61 mmol)のDCM(30 mL)溶液に、(トリフェニルホスホニリデン)酢酸エチル(3.00 g、8.61 mmol)を含有するDCM(5 mL)を滴下した。反応混合物をrtで5時間撹拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(2E)-3-ピリジン-4-イルアクリル酸エチル(1.47 g、96%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 178.3。

40

## 【0240】

工程2：トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパンカルボン酸エチル

ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(2.37 g、10.8 mmol)と水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.431 g、10.8 mmol)を合わせ、アルゴン雰囲気下で撹拌した。この固形物にDMSO(40 mL)を、滴下漏斗によって10 minかけて滴下した。水素ガスが発生し、溶液が濁った。この濁った溶液に、(2E)-3-ピリジン-4-イルアクリル酸エチル(1.42 g、8.01 mmol)を含有するDMSO(60 mL)を20 minかけて滴下した。反応混合物をrtで18 h撹拌した。水の添加によって反応液をクエンチした。この溶液をEt<sub>2</sub>Oで希釈すると、水性の液と有機系の液に分離した。水性の液をEt<sub>2</sub>Oで抽出した。合わせた有機系の液をブラインで洗浄し、

50

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパンカルボン酸エチル(1.58g、52%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 192.3。

【0241】

工程3: トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパンカルボン酸

トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパンカルボン酸エチル(0.918g、4.80mmol)を含有するTHF(10mL)と水(10mL)の溶液に、水酸化リチウム(0.345g、14.4mmol)を添加した。反応混合物をrtで24時間攪拌し、次いで2N HCl(10mL)で希釈した。この混合物を濃縮すると、トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパンカルボン酸が得られ、これを、精製せずに次の工程で使用した。LCMS: (FA) ES+ 164.0、ES- 162.1。

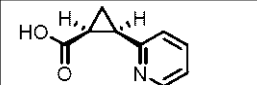
10

【0242】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、トランス-2-ピリジン-4-イルシクロプロパン-カルボン酸について記載したものと同様の方法で調製した。

【0243】

【化11-2】

	シス-2-ピリジン-2-イルシクロプロパンカルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 164.2, ES- 162.9.
---	----------------------------	----------------------------------

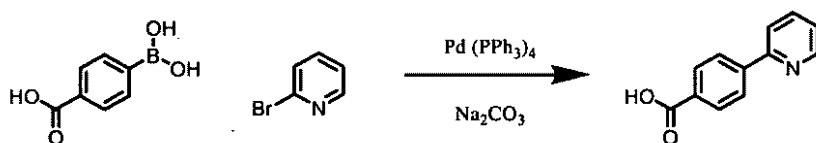
20

【0244】

4-ピリジン-2-イル安息香酸

【0245】

【化12-1】



【0246】

30

4-(ジヒドロキシボリル)安息香酸(1.03g、6.21mmol)と2-ブロモピリジン(0.59mL、6.21mmol)のACN(20mL)溶液に、炭酸ナトリウム(0.396g、3.74mmol)を含有する水(20mL)を添加した。反応混合物をアルゴンで脱気し、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.108g、0.09mmol)を添加した。反応混合物を90℃で一晩攪拌し、次いで、濾過した。この溶液を濃縮してACNを除去し、水性の液をDCMで洗浄した。水性の液を1N HClで酸性化し、得られた白色沈殿物を濾過し、乾燥させると、4-ピリジン-2-イル安息香酸(1.06g、85%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 200.1。

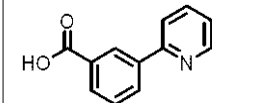
【0247】

40

以下の表の化合物を適切な出発材料から、4-ピリジン-2-イル安息香酸について記載したものと同様の方法で調製した。

【0248】

【化12-2】

	3-ピリジン-2-イル安息香酸	LCMS: (FA) ES- 198.1.
---	-----------------	-----------------------

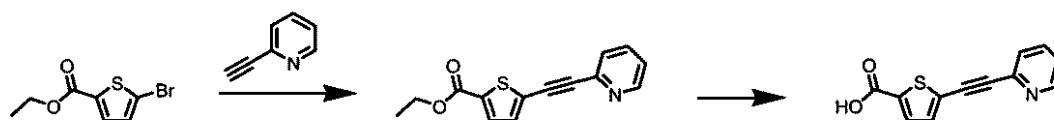
【0249】

5-(ピリジン-2-イルエチニル)チオフェン-2-カルボン酸

50

【 0 2 5 0 】

【 化 1 3 】



【 0 2 5 1 】

工程 1 : 5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)チオフエン - 2 - カルボン酸エチル

5 - ブロモチオフエン - 2 - カルボン酸エチル ( 2 . 0 0 g 、 8 . 5 1 m m o l ) と 2 - エチニルピリジン ( 0 . 9 9 m L 、 9 . 8 0 m m o l ) を含有するジエチルアミン ( 3 0 m L ) と T H F ( 6 0 m L ) の溶液を、アルゴンで脱気した。反応混合物に、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( I I ) ( 0 . 4 2 2 g 、 0 . 6 0 1 m m o l ) およびヨウ化銅 ( 0 . 1 5 4 g 、 0 . 8 0 9 m m o l ) を添加した。反応混合物を r t で 1 2 h 撹拌した。反応混合物を水と E t O A c で希釈し、次いで、さらに E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)チオフエン - 2 - カルボン酸エチル ( 1 . 4 3 g ラム、5 . 5 4 m m o l ) が油状物として得られた。L C M S : ( F A ) E S + 2 5 8 . 2 。

10

【 0 2 5 2 】

工程 2 : 5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)チオフエン - 2 - カルボン酸

該 5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)チオフエン - 2 - カルボン酸エステル ( 1 . 4 3 g 、 5 . 5 4 m m o l ) のエタノール ( 4 0 m L ) 溶液に、水酸化ナトリウム ( 0 . 5 8 5 g 、 1 4 . 6 m m o l ) を添加した。反応混合物を r t で 2 0 h 撹拌した。この溶液を濃縮し、1 N H C l 水溶液で希釈した。沈殿物が形成され、濾過すると、5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)チオフエン - 2 - カルボン酸 ( 1 . 0 2 g 、 4 . 4 6 m m o l ) が黄色固形物として得られた。L C M S : ( F A ) E S + 2 3 0 . 2 、E S - 2 2 9 . 4 。

20

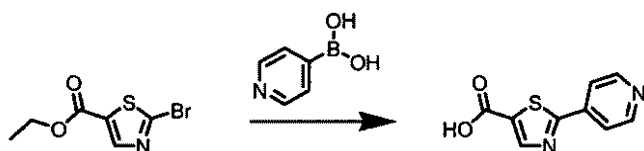
【 0 2 5 3 】

2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸

30

【 0 2 5 4 】

【 化 1 4 - 1 】



【 0 2 5 5 】

2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル ( 0 . 0 9 5 m L 、 0 . 6 4 m m o l ) 、ピリジン - 4 - イルボロン酸 ( 0 . 0 9 4 g 、 0 . 7 6 m m o l ) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 0 7 g 、 0 . 0 0 6 m m o l ) 、および炭酸カリウム ( 0 . 2 6 3 g 、 1 . 9 1 m m o l ) と 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) および水 ( 0 . 5 m L ) の混合物を 1 6 0 °C で 2 0 m i n の M W I に供した。反応混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、酸性化し、濃縮した。残渣を E t O A c に溶解し、ブラインを添加した。有機系の液を分離し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸が得られ、これを、さらに精製することなく使用した。L C M S : ( F A ) E S + 2 0 7 。

40

【 0 2 5 6 】

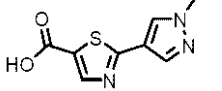
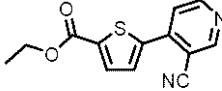
以下の表の化合物を適切な出発材料から、2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール

50

ル - 5 - カルボン酸について記載したものと同様の方法で調製した。

【 0 2 5 7 】

【 化 1 4 - 2 】

	2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 210.3.
	5-(3-シアノピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸エチル	LCMS: (FA) ES+ 259.2.

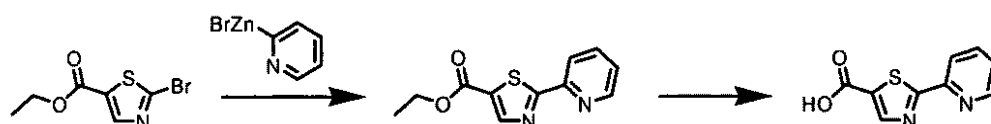
10

【 0 2 5 8 】

2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸

【 0 2 5 9 】

【 化 1 5 - 1 】



【 0 2 6 0 】

20

工程 1 : 2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル

ブromo (ピリジン - 2 - イル) 亜鉛 (THF 中 0 . 5 M、1 . 2 7 m L)、2 - ブromo - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (0 . 0 6 3 m L、0 . 4 2 m m o l) およびテトラキス (トリフェニル-ホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 2 g、0 . 0 2 m m o l) と 1 , 4 - ジオキサン (3 m L) および水 (0 . 0 3 m L) の混合物を 1 2 0 で 1 0 m i n の M W I に供した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (0 . 1 2 g) が得られ、これを、さらに精製することなく使用した。LCMS : (FA) ES + 235。

【 0 2 6 1 】

30

工程 2 : 2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸

2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸エチル (0 . 1 2 g、0 . 5 1 m m o l) と 1 M HCl (1 0 m L) および MeOH (1 0 m L) の混合物を 1 0 0 で 4 h 加熱した。濃 HCl を添加し、残留出発材料がなくなるまで混合物を加熱した。この混合物を濃縮すると、2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸が得られ、これを直接、次の反応に使用した。LCMS : (FA) ES + 207 . 3。

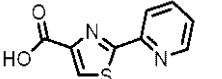
【 0 2 6 2 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、2 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸およびその中間体について記載したものと同様の方法で調製した。

40

【 0 2 6 3 】

【 化 1 5 - 2 】

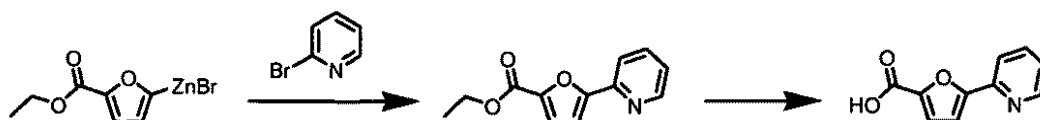
	2-ピリジン-2-イル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 207.0, ES- 205.0.
---	-------------------------------	----------------------------------

【 0 2 6 4 】

5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸

【 0 2 6 5 】

## 【化 16 - 1】



## 【0266】

## 工程 1：5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸エチル

2 - ブロモピリジン (1.4 mL、15 mmol) とブロモ [5 - (エトキシカルボニル) - 2 - フリル] 亜鉛 (THF 中 0.5 M、30 mL) の混合物を脱気した。この混合物に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.9 g、0.8 mmol) を添加した。反応混合物を 70 で一晩攪拌し、次いで rt まで冷却した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。沈殿物が形成され、濾過した。濾液をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸エチル (2.02 g、62%) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 218。

10

## 【0267】

## 工程 2：5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸

5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸エチル (2.00 g、9.21 mmol) の EtOH (10 mL) 溶液に、NaOH (0.74 g) を含有する水を添加した。反応混合物を rt で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を 1 M HCl で pH 3 ~ 4 に希釈した。沈殿物が形成され、濾過によって回収すると、5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸 (0.41 g) と同定された。水性の液を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、さらに 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸 (0.57 g) が得られた。LCMS: (FA) ES+ 190。

20

## 【0268】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - フロ酸およびその中間体について記載したものと同様の方法で調製した。

## 【0269】

## 【化 16 - 2】

30

	5-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)チオフェン-2-カルボン酸	LCMS: (FA) ES-246.2.
	5-(4-シアノ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-カルボン酸	LCMS: (FA) ES-242.2.
	5-(2-シアノフェニル)チオフェン-2-カルボン酸エチル	LCMS: (FA) ES-258.2.
	5-(2-クロロ-4-シアノフェニル)チオフェン-2-カルボン酸	LCMS: (FA) ES-262.2.
	2-(2-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル	LCMS: (FA) ES-245.2.

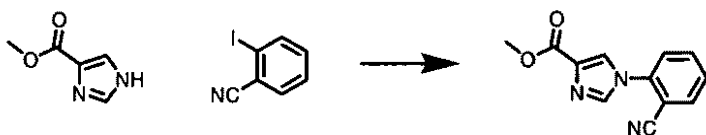
40

## 【0270】

## 1 - (2 - シアノフェニル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

## 【0271】

## 【化 17】



## 【0272】

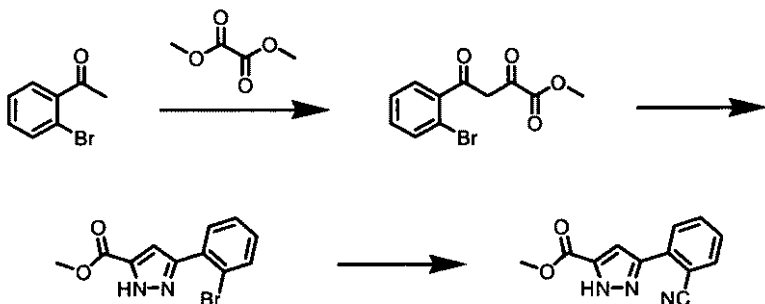
1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル(400mg、0.003mol)、2-ヨードベンゾニトリル(800mg、0.0035mol)、L-プロリン(0.073g、0.00063mol)、炭酸カリウム(0.88g、0.0063mol)およびヨウ化銅(I)(0.060g、0.00032mol)とDMSO(8mL)の混合物を、密閉チューブ内で一晩、90℃で撹拌および加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、水とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1-(2-シアノフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルが得られた。LCMS:(FA)ES+ 228.1

10

3-(2-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

## 【0273】

## 【化 18】



20

## 【0274】

工程1: 4-(2-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチル

ナトリウム(120mg、0.0051mol)をMeOH(2.5mL、0.062mol)に、-5℃でゆっくりと添加した。この溶液に、シュウ酸ジメチル(500mg、0.0042mol)と1-(2-ブロモフェニル)エタノン(840mg、0.0042mol)を含有するEt<sub>2</sub>O(5mL)を添加した。反応混合物を12h撹拌し、次いで、濃縮し、Et<sub>2</sub>Oと水に分配した。水性の液を分離し、氷浴中で冷却した。AcOHを添加した後、溶液が酸性になるまで1N HClを添加した。混合物をEt<sub>2</sub>Oで抽出し、有機系の液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、4-(2-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチル(1.08g、89%)が得られ、これを、精製せずに次の工程で使用した。LCMS:(FA)ES+ 287.0

30

工程2: 3-(2-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

4-(2-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチル(540mg、0.0019mol)のAcOH(4mL)溶液に、ヒドラジン-水和物(67mg、0.00208mol)を添加した。反応混合物を130℃で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、3-(2-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(0.516g、97%)が白色固形物として得られた。LCMS:(FA)ES+ 283.2、ES- 281.2。

40

## 【0275】

工程3: 3-(2-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

5-(2-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(0.225g、0.000800mol)およびシアン化銅(0.093g、0.0010mol)

50

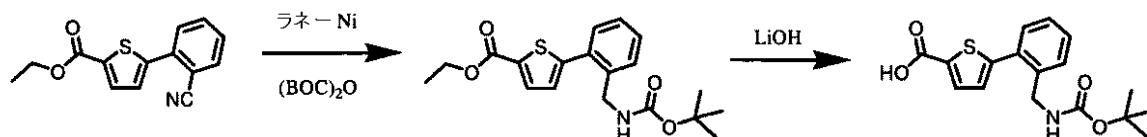
とNMP(10mL)の混合物を170℃で20minのMWIに供した。反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過した。濾液をエバポレートすると、3-(2-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(0.178g、98%)が得られ、これを、精製せずに使用した。LCMS:(AA)ES+ 228.1、ES- 226.2。

【0276】

1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【0277】

【化19-1】



10

【0278】

工程1: 5-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸エチル

5-(2-シアノフェニル)チオフェン-2-カルボン酸エチル(1.09g、5.24mmol)のMeOH(8mL)中のスラリーに、(BOC)<sub>2</sub>O(1.11g、5.08mmol)およびラネーニッケル(3.6mL)を添加した。反応混合物を水素雰囲気下で一晩、室温にて攪拌し、次いでセライトに通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣カラムクロマトグラフィーによって精製すると、5-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]メチル}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸エチル(1.32g、86%)が得られた。

20

【0279】

工程2: 5-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸

5-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]メチル}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸エチル(2.05g、5.67mmol)および水酸化リチウム(0.679g、28.4mmol)と水(20mL)およびACN(20mL)の混合物をrtで24h攪拌した。反応混合物をEtOAcと1N KHSO<sub>4</sub>で希釈した。有機系の液を除き、水性の混合物をEtOAcで抽出した。有機系の液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を真空乾燥させると、5-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸(1.71g、90%)が白色固形物として得られ、これを、精製せずに使用した。LCMS:(FA)ES- 332.3。

30

【0280】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、5-(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)チオフェン-2-カルボン酸について記載したものと同様の方法で調製した。

【0281】

40

## 【化 19 - 2】

	2-(2-[[ <i>tert</i> -ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 335.2, ES- 333.1.
	1-(2-[[ <i>tert</i> -ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 318.3, ES- 316.3.
	3-(2-[[ <i>tert</i> -ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 318.3, ES- 316.3.
	2-(2-[[ <i>tert</i> -ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 335.2, ES- 333.2.
	2-(2-[[ <i>tert</i> -ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 318.2, ES- 316.3.
	5-(3-[[ <i>tert</i> -ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}ピリジン-4-イル)チオフェン-2-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 335.2, ES- 333.2.

10

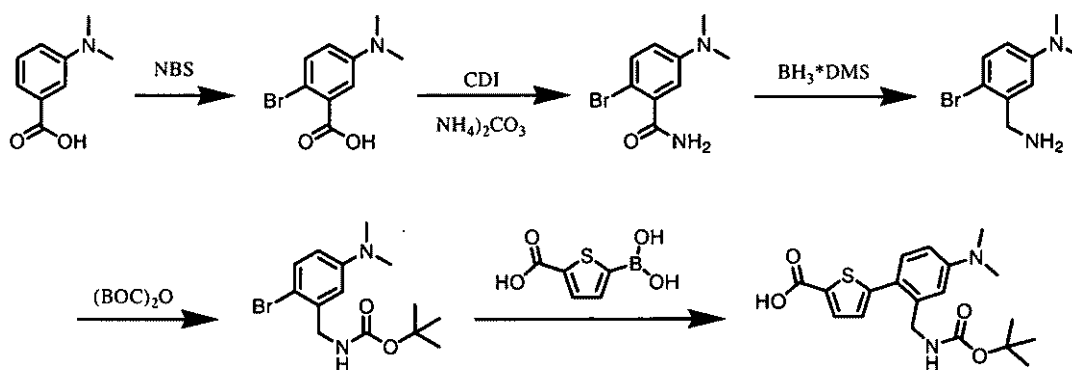
20

## 【0282】

5 - [ 2 - { [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } - 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] チオフェン - 2 - カルボン酸

## 【0283】

## 【化 20】



30

## 【0284】

## 工程 1 : 2 - プロモ - 5 - ( ジメチルアミノ ) 安息香酸

3 - ( ジメチルアミノ ) 安息香酸 ( 5 . 13 g、31 . 0 mmol ) の DMF ( 20 mL ) 溶液を 5℃ まで冷却した。この冷却溶液に NBS ( 6 . 23 g、35 . 0 mmol ) を、内部反応温度を 5℃ に維持するため、数回に分けて添加した。反応混合物をこの温度で 15 min 攪拌し、次いで rt まで昇温させた。混合物を水に注入し、EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、水とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2 - プロモ - 5 - ( ジメチルアミノ ) 安息香酸 ( 7 . 89 g、93 % ) が得られ、これを、精製せずに次の工程で使用した。

40

## 【0285】

## 工程 2 : 2 - プロモ - 5 - ( ジメチルアミノ ) ベンズアミド

50



得られた (give) 2 - ブロモ - 5 - (ジメチルアミノ)安息香酸 (7.89 g、32.3 mmol) の DMF (25 mL) 溶液に、N, N - カルボニルジイミダゾール (13.1 g、80.8 mmol) を添加した。反応混合物を rt で 30 min 攪拌し、次いで、炭酸アンモニウム (14.0 g、145 mmol) を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌し、次いで水に注入した。混合物を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、水とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2 - ブロモ - 5 - (ジメチルアミノ)ベンズアミド (2.14 g、27%) が得られた。生成物は、MeOH からの再結晶によってさらに精製され得た。

#### 【0286】

##### 工程 3 : 3 - (アミノメチル) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルアニリン

3 - (アミノメチル) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルアニリン (0.544 g、2.24 mmol) の THF (5 mL) 中の懸濁液に、0 で、2 M ボラン - ジメチルスルフィド錯体を含む THF (2.8 mL) をシリンジによって滴下した。反応混合物を 70 で加熱し、一晩攪拌した。混合物を 0 まで冷却し、濃 HCl (0.5 mL) で処理した。激しいガスの発生が観察され、反応混合物を 0 で 15 min 攪拌し、次いで濃縮した。残渣を水 (10 mL) で希釈し、20 min 還流加熱した。混合物を rt まで放冷し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で塩基性化した。混合物を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3 - (アミノメチル) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルアニリン (0.174 g、32%) が得られた。

#### 【0287】

##### 工程 4 : [2 - ブロモ - 5 - (ジメチルアミノ)ベンジル]カルバミン酸 tert - ブチル

3 - (アミノメチル) - 4 - ブロモ - N, N - ジメチルアニリン (0.174 g、0.76 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に、BOC<sub>2</sub>O (0.166 g、0.76 mmol) を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル)カルバミン酸 tert - ブチル (0.238 g、90%) が得られた。

#### 【0288】

##### 工程 5 : 5 - [2 - {[(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]メチル} - 4 - (ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン - 2 - カルボン酸

(2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル)カルバミン酸 tert tert - ブチル (0.226 g、0.69 mmol)、5 - (ジヒドロキシボリル)チオフェン - 2 - カルボン酸 (0.118 g、0.69 mmol) および炭酸セシウム (0.492 g、1.51 mmol) を含む DMF (2 mL) と水 (1 mL) の溶液を脱気した。この溶液に、PdCl<sub>2</sub>dppf (DCM との 1 : 1 錯体、0.020 g、0.03 mmol) を添加した。反応混合物を 100 で 36 hr 加熱し、次いで rt まで放冷し、濃縮した。残渣を、アセトニトリル (15 mL) と MeOH (2 mL) (0.1% TFA 含有) 中に懸濁させ、セライト上に吸着させ、逆相クロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物と残留出発材料の混合物が得られた。この混合物を半飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) 中に懸濁させ、EtOAc (20 mL) で洗浄した。有機系の液を半飽和重炭酸ナトリウム溶液で、生成物が有機系の液中に見られなくなるまで抽出した。水性の液の pH を 1N HCl で 5 に調整し、次いで EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、5 - [2 - {[(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]メチル} - 4 - (ジメチルアミノ)フェニル]チオフェン - 2 - カルボン酸 (0.036 g、13%) が黄色油状物として得られた。LCMS : (AA) ES + 377.2、ES - 375.3。

#### 【0289】

##### 1 - ピリジン - 2 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

#### 【0290】

10

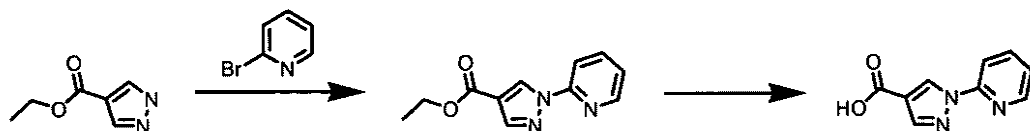
20

30

40

50

## 【化 2 1 - 1】



## 【 0 2 9 1】

工程 1：1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル

1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 1 . 5 7 g、1 1 . 2 m m o l )、2 - ブロモピリジン ( 5 . 5 m L、5 7 . 7 m m o l )、ヨウ化銅 ( 0 . 4 6 3 g、2 . 4 3 m m o l )、N , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 . 0 0 m L、9 . 1 7 m m o l ) および炭酸カリウム ( 3 . 3 2 g、2 4 . 0 m m o l ) のトルエン ( 5 0 m L ) の混合物を 1 1 0 で一晩撹拌した。反応混合物を r t まで放冷し、次いで、E t O A c で希釈した。有機系混合物を濾過し ( 濾紙 )、残渣カラムクロマトグラフィーによって精製すると、1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 1 . 6 6 g ) が白色固形物として得られた。LCMS: ( FA ) ES + 2 1 8 . 4。

10

## 【 0 2 9 2】

工程 2：2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸

1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル ( 0 . 0 7 8 g、0 . 3 6 m m o l ) を含有する水 ( 1 m L ) と 4 M H C l 含有ジオキサン ( 3 m L ) の溶液を、1 0 0 で 1 0 h 加熱した。この混合物を濃縮すると、2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸が得られ、これを、さらに精製することなく使用した。LCMS: ( FA ) ES + 1 9 0 . 3。

20

## 【 0 2 9 3】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、2 - ピリジン - 4 - イル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸について記載したものと同様の方法で調製した。

## 【 0 2 9 4】

## 【化 2 1 - 2】

	1-(2-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 214, ES- 212.
--	--------------------------------	------------------------------

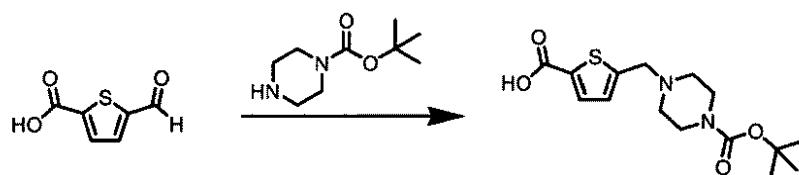
30

## 【 0 2 9 5】

5 - { [ 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル } チオフェン - 2 - カルボン酸

## 【 0 2 9 6】

## 【化 2 2 - 1】



40

## 【 0 2 9 7】

5 - ホルミルチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 5 0 5 g、3 . 2 3 m m o l ) を含有する MeOH ( 3 5 m L ) と酢酸 ( 0 . 3 0 m L ) の溶液に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ( 1 . 2 0 g、6 . 4 7 m m o l ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 4 0 6 g、6 . 4 7 m m o l ) を添加した。反応混合物を r t で 1 5 時間撹拌し、次いで、濃縮すると、5 - { [ 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピペラジン -

50

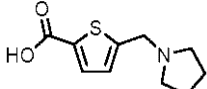
1 - イル } メチル } チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 . 0 5 g 、 6 . 2 7 m m o l ) が白色固形物として得られた。LCMS: (FA) ES+ 327.3、ES- 325.4。

【0298】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、5 - { [ 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル } メチル } チオフェン - 2 - カルボン酸について記載したものと同様の方法で調製した。

【0299】

【化22-2】

	5-(ピロリジン-1-イルメチル)チオフェン-2-カルボン酸	LCMS: (FA) ES+ 212.2.
---	--------------------------------	-----------------------

10

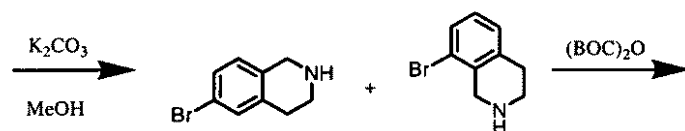
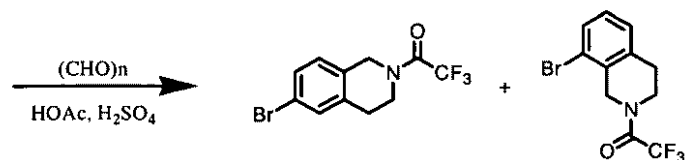
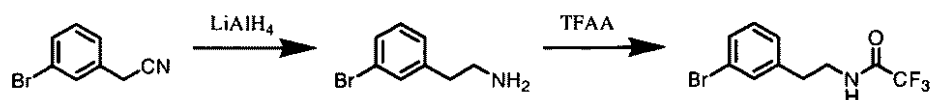
【0300】

6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチルおよび 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 ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル

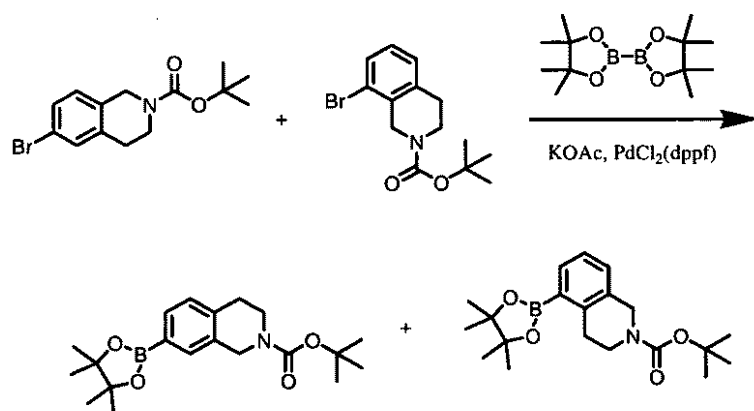
【0301】

【化23-1】

20



30



40

【0302】

工程 1 : 2 - ( 3 - プロモフェニル ) エタンアミン

2 M L A H ( 3 1 m L ) の T H F ( 3 7 m L ) 溶液に、0 で、硫酸 ( 1 . 6 m L ) を滴下した。この混合物を 3 0 m i n 攪拌し、次いで、( 3 - プロモフェニル ) - アセトニトリル ( 3 0 . 6 m m o l ) を含有する T H F ( 7 . 5 m L ) をゆっくりと添加した。反応混合物を r t まで昇温させ、1 h r 攪拌した。反応液を 0 まで冷却し、次いで、T H F : 水 ( 2 0 m L ) の 1 : 1 ( v : v ) 混合物を添加した後、ジエチルエーテル ( 4 0

50

m L) を添加した。沈殿物が形成された。溶液が  $pH = 9$  に達するまで  $4 N \ NaOH$  を添加した。混合物を濾過し、固形物をエーテルで洗浄した。この溶液を  $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濃縮すると、2 - (3 - ブロモフェニル) エタンアミン (28.1 mmol、92%) が油状物として得られ、これを、さらに精製することなく使用した。

### 【0303】

工程2: N - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

2 - (3 - ブロモフェニル) エタンアミン (28.1 mmol) の DMC (100 mL) 溶液に、2, 6 - ルチジン (29 mmol) を添加した。反応混合物を 0 まで冷却し、次いで、TFAA (28.1 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を攪拌し、rt まで一晩昇温させた。水 (90 mL) を添加し、有機系の液を分離した。水性の液を DCM で抽出した。有機系の液を合わせ、1 N HCl と飽和  $NaHCO_3$  水溶液で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、N - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (25.1 mmol、89%) が白色固形物として得られ、これを、さらに精製することなく使用した。

10

### 【0304】

工程3: 6 - ブロモ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンおよび 8 - ブロモ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン

N - [2 - (3 - ブロモフェニル) エチル] - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (25.1 mmol) とパラホルムアルデヒド (40.2 mmol) の混合物に、氷酢酸 (42 mL) と  $H_2SO_4$  (28 mL) の混合物を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌し、次いで、冷水 (500 mL) に注入した。水性の液を EtOAc (250 mL、150 mL) で抽出した。有機系の液を合わせ、飽和  $NaHCO_3$  とブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、6 - ブロモ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンと、8 - ブロモ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンの混合物 (5.1 g、66%) が得られた。この混合物を、異性体の分離を試みずに次の工程に持ち越した。

20

### 【0305】

工程4: 6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンおよび 8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン

炭酸カリウム (66.2 mmol) を一度に、6 - ブロモ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンと 8 - ブロモ - 2 - (トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (17.6 mmol) を含有する MeOH (130 mL) と水 (45 mL) の溶液に添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌し、次いで EtOAc (150 mL) で希釈した。混合物をブライン (brined) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンと 8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (5.0 g、100%) が白色固形物として得られた。

40

### 【0306】

工程5: 6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチルおよび 8 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル

6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリンおよび 8 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (22.1 mmol) と THF (100 mL) の混合物に、DIPEA (22.1 mmol) と  $BOC_2O$  (24 mmol) を添加した。反応混合物を rt で週末にかけて攪拌し、次いで濃縮した。水 (5 mL) を残渣に添加し、1 N  $H_3PO_4$  の添加によって pH を 2 に調整した。混合物を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマ

50

トグラフィーによって精製すると、6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルと、8 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 6 . 0 4 g 、 8 8 % ) が黄色油状物として得られた。

# 【 0 3 0 7 】

工程 6 : 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルおよび 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 ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチル

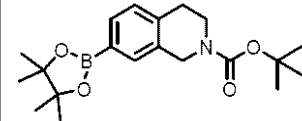
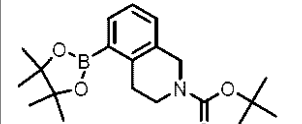
6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルと 8 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチル ( 1 9 . 5 m m o l ) 、 ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 2 1 . 4 m m o l ) および酢酸カリウム ( 6 1 m m o l ) を含有する DMF ( 1 0 0 m L ) 溶液を脱気した。この溶液に、PdCl<sub>2</sub>dppf ( DCM との 1 : 1 錯体、0 . 8 m m o l ) を添加した。反応混合物を 8 5 で 4 h r 加熱し、次いで、室温まで放冷し、EtOAc で希釈した。この溶液を水とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルと、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 ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルが得られた。LCMS : ( FA ) ES + 3 6 0 ( 各々について ) 。

# 【 0 3 0 8 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチル、および 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 ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 ( 1 H ) - カルボン酸 *tert* - ブチルについて記載したものと同様の方法で調製した。

# 【 0 3 0 9 】

## 【 化 2 3 - 2 】

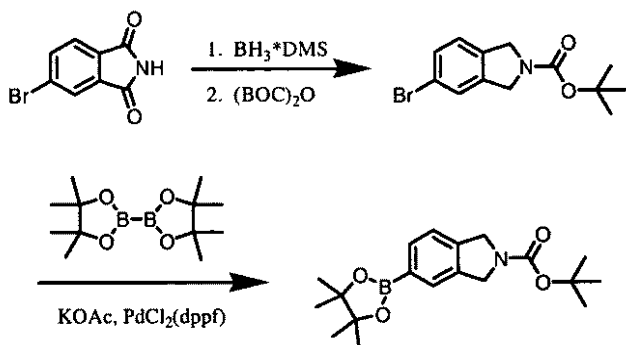
	7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル	LCMS: (FA) ES+ 360.
	5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル	LCMS: (FA) ES+ 360.

# 【 0 3 1 0 】

5 - ( 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 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

# 【 0 3 1 1 】

## 【化 2 4】



10

## 【0312】

工程 1：5 - ブロモ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

5 - ブロモ - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン ( 4 mmol ) の THF ( 10 mL ) 溶液に、ボラン - ジメチルスルフィド錯体 ( THF 中 2 M 、 14 mL ) を 0 で添加した。反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次いで、0 まで冷却した。MeOH ( 10 mL ) 、次いで 2 N HCl ( 10 mL ) をゆっくりと添加することによって反応混合物をクエンチした。反応混合物を還流下で 3 hr 攪拌し、次いで濃縮した。水 ( 10 mL ) を残渣に添加した。残留出発材料を DCM での抽出によって除去した。水性の液に 4 N NaOH を pH > 9 まで添加した。この溶液を DCM で抽出した。このベーシックな抽出による有機系の液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、5 - ブロモイソインドリンが得られ、これを、THF ( 20 mL ) に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム ( 8 mmol ) を含有する水 ( 1 mL ) と BOC<sub>2</sub>O を添加した。反応混合物を rt で週末にかけて攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、5 - ブロモ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 2 . 5 mmol 、 60 % ) が得られた。

20

## 【0313】

工程 2：5 - ( 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 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

5 - ブロモ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 80 mmol ) 、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 0 . 96 mmol ) および酢酸カリウム ( 2 . 5 mmol ) を含有する DMF ( 4 mL ) 溶液を脱気した。この溶液に、PdCl<sub>2</sub>dppf ( DCM との 1 : 1 錯体、0 . 04 mmol ) を添加した。反応混合物を 85 で 4 hr 加熱し、次いで rt まで放冷し、EtOAc で希釈した。この溶液を水とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー精製 ( ヘキサン中 10 ~ 30 % EtOAc ) すると、5 - ( 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 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル ( 0 . 57 mmol 、 72 % ) が白色固形物として得られた。LCMS : ( FA ) ES + 346。

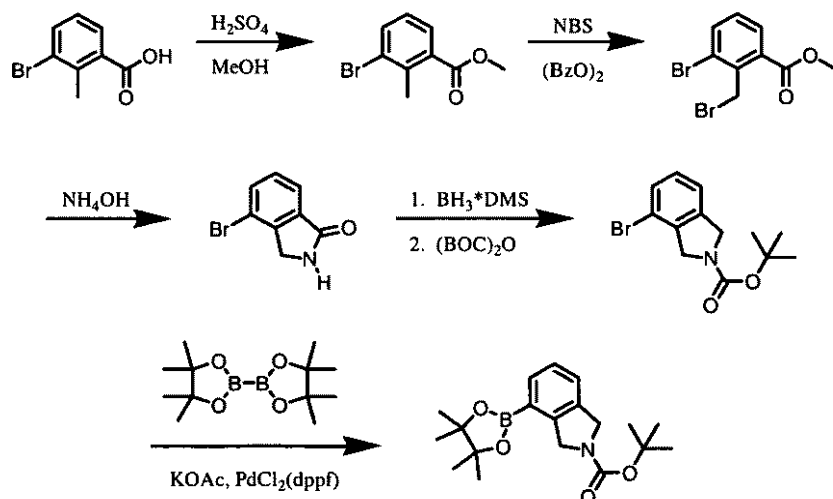
40

## 【0314】

5 - ( 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 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

## 【0315】

## 【化 2 5】



10

## 【0316】

工程 1：3 - プロモ - 2 - メチル安息香酸メチル

濃硫酸 (1 mL) を、3 - プロモ - 2 - メチル安息香酸 (27.9 mmol) の MeOH (60 mL) 溶液に r t で添加した。反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次いで約半分の容量に濃縮した。この溶液をジエチルエーテルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> とブラインで洗浄した。有機系の液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、3 - プロモ - 2 - メチル安息香酸メチル (27 mmol、95%) が油状物として得られ、これを、さらに精製することなく使用した。

20

## 【0317】

工程 2：3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) 安息香酸メチル

3 - プロモ - 2 - メチル安息香酸メチル (26.6 mmol)、過酸化ベンゾイル (2.7 mmol) および NBS (32 mmol) のベンゼン (80 mL) 懸濁液を還流下で 5 hr 攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物をジエチルエーテルで洗浄した。有機系の液を合わせ、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) 安息香酸メチル (26.6 mmol、100%) が油状物として得られた。

30

## 【0318】

工程 3：4 - プロモイソインドリン - 1 - オン

3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) 安息香酸メチル (27 mmol) の THF (100 mmol) 溶液に、水酸化アンモニウム (9 mL) を r t で滴下した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、30 mL の水で希釈した。この溶液を DCM で抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、4 - プロモイソインドリン - 1 - オン (5.20 g、91%) が得られた。

40

## 【0319】

工程 4：4 - プロモ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

4 - プロモイソインドリン - 1 - オン (4 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、14 mL) を 0 °C で添加した。反応混合物を還流下で一晩攪拌し、次いで、0 °C まで冷却した。MeOH (2 mL)、次いで 3 N HCl をゆっくりと添加することによって反応混合物をクエンチした。反応混合物を還流下で 3 hr 攪拌し、次いで濃縮した。水を残渣に添加し、溶液の pH を 4 N NaOH で > 9 に調整した。この溶液をジエチルエーテルで抽出した。この簡単な抽出による有機系の液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、4 - プロモイソインドリンが得られ、これを THF (5 mL) に溶解した。この溶液に、炭酸カリウム (4 mm

50

ol)を含有する水(0.5 mL)と $\text{BOC}_2\text{O}$ (2 mmol)を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-プロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル(0.8 mmol、20%)が得られた。

#### 【0320】

工程5: 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)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル

4-プロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル(0.80 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.96 mmol)および酢酸カリウム(2.5 mmol)を含有するDMF(4 mL)溶液を脱気した。この溶液に、 $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ (DCMとの1:1錯体、0.04 mmol)を添加した。反応混合物を85℃で4hr加熱し、次いでrtまで放冷し、EtOAcで希釈した。この溶液を水とブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、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)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチル(0.64 mmol、80%)が白色固形物として得られた。LCMS: (FA)ES+ 346。

10

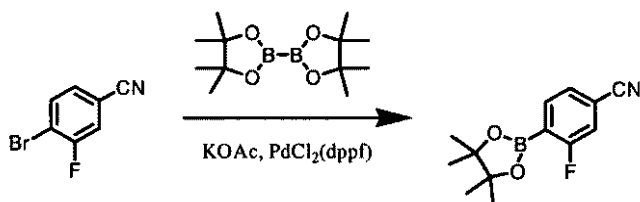
#### 【0321】

3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル

20

#### 【0322】

#### 【化26】



#### 【0323】

4-プロモ-3-フルオロベンゾニトリル(6.34 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.16 mmol)および酢酸カリウム(19.9 mmol)を含有するDMF(30 mL)溶液を脱気した。この溶液に、 $\text{PdCl}_2\text{dppf}$ (DCMとの1:1錯体、0.3 mmol)を添加した。反応混合物を85℃で4hr加熱し、次いでrtまで放冷し、EtOAcで希釈した。この溶液を水とブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル(0.29 g、37%)が白色固形物として得られた。

30

#### 【0324】

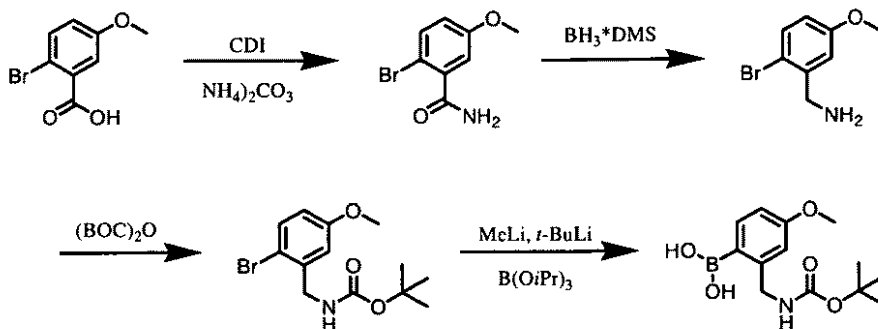
(2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-メトキシフェニル)ボロン酸

40

#### 【0325】



## 【化 27 - 1】



10

## 【0326】

## 工程 1：2 - ブロモ - 5 - メトキシベンズアミド

2 - ブロモ - 5 - メトキシ安息香酸 (21.6 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、N, N - カルボニルジイミダゾール (54.1 mmol) を添加した。反応混合物を  $r t$  で 30 min 攪拌し、次いで、炭酸アンモニウム (97.4 mmol) を分割して数分間かけて添加した。反応混合物を 5 日間まで攪拌し、次いで水に注入した。白色沈殿物が形成された。混合物を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、水、1 N HCl、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで逐次洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2 - ブロモ - 5 - メトキシベンズアミド (18.5 mmol、85%) が得られ、これを、さらに精製することなく使用した。

20

## 【0327】

## 工程 2：1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル) メタンアミン

反応直前、2 - ブロモ - 5 - メトキシベンズアミド (6.4 mmol) を、トルエンとともに共沸的に乾燥させ、次いで、さらに真空乾燥させた。この乾燥物質を THF (15 mL) 中に懸濁させ、懸濁液 0 まで冷却した。反応混合物に、2 M ボラン - ジメチルスルフィド錯体を含む THF (8 mL) をシリンジによって添加した。反応混合物を 70 で加熱し、一晚攪拌した。混合物を 0 まで冷却し、濃 HCl (0.5 mL) で処理した。激しいガスの発生が観察され、反応混合物を 0 で 15 min 攪拌し、次いで濃縮した。残渣を水 (10 mL) で希釈し、20 min 還流加熱した。混合物を  $r t$  まで放冷し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で塩基性化した。混合物を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル) メタンアミン (3.1 mmol、47%) が得られた。LCMS: (FA) ES + 216。

30

## 【0328】

## 工程 3：(2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) カルバミン酸 tert - ブチル

1 - (2 - ブロモ - 5 - メトキシフェニル) メタンアミン (3.2 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、 $\text{BOC}_2\text{O}$  (3.2 mmol) を添加した。反応混合物を  $r t$  で一晚攪拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) カルバミン酸 tert - ブチル (3.1 mmol、95%) が得られた。

40

## 【0329】

## 工程 4：(2 - { [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル} - 4 - メトキシフェニル) ボロン酸

反応直前、(2 - ブロモ - 5 - メトキシベンジル) カルバミン酸 tert - ブチル (1.5 mmol) をトルエン中で共沸的に乾燥させ、さらに真空乾燥させた。この乾燥物質を THF (7.25 mL) に溶解し、溶液を窒素雰囲気下で -78 まで冷却した。この冷却溶液に、MeLi (エーテル中 1.6 M、1.05 mL) をシリンジによって滴下した。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌し、次いで、tert - BuLi (ペンタン中 1

50

． 7 M、 1． 9 0 m L ) をシリンジによって添加した。 t - B u L i を添加すると、反応混合物は暗赤 / 褐色に変わった。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し ( 反応液の色は薄橙 / 褐色に退色 )、次いで、 r t まで昇温させ、 2 h 攪拌した。混合物を 0 まで冷却し、次いで、飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液の添加によって反応液をクエンチし、 E t O A c で希釈した。混合物を 1 0 分間激しく攪拌すると、水性の液と有機系の液に分かれた。水性の液をさらに E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、 ( 2 - { [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } - 4 - メトキシフェニル ) ボロン酸 ( 0． 3 2 m m o l、 2 1 % ) が得られた。 L C M S : ( A A ) E S + 2 8 2． 2、 E S - 2 8 0． 3 。

10

## 【 0 3 3 0 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、 ( 2 - { [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } - 4 - メトキシフェニル ) ボロン酸で記載したものと同様の方法で調製した。

## 【 0 3 3 1 】

## 【 化 2 7 - 2 】

	(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-クロロフェニル)ボロン酸	LCMS: (AA) ES+ 286.1.1, ES- 284.3.
	(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-4-フルオロフェニル)ボロン酸	LCMS: (AA) ES+ 270.1, ES- 268.2.
	(2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}フェニル)ボロン酸	LCMS: (FA) ES+ 265.

20

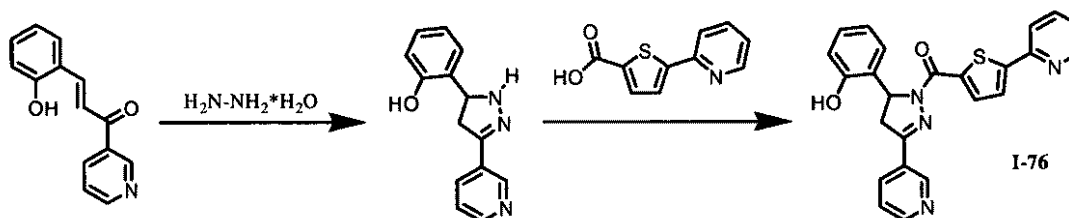
## 【 0 3 3 2 】

実施例 2 : 2 - { 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) カルボニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( I - 7 6 ) の合成

30

## 【 0 3 3 3 】

## 【 化 2 8 - 1 】



40

## 【 0 3 3 4 】

工程 1 : 2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール

( 2 E ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ピリジン - 3 - イルプロブ - 2 - エン - 1 - オン ( 1 2． 5 g、 5 5． 6 m m o l )、ヒドラジン-水和物 ( 6． 0 0 m L、 1 2 3 m m o l ) およびエタノール ( 1 6 0 m L ) の溶液を 8 0 で一晩攪拌した。反応混合物をセライトパッドにて濾過し、 M e O H と D C M で洗浄した。得られた濾液を濃縮すると、 2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 1 2． 5 g、 9 4 % ) が淡灰色固形物として得られた。 <sup>1</sup> H N M R ( 4

50

00 MHz、 $d_6$ -DMSO、HCl 塩) : 9.52 - 9.67 (bs, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.45 - 8.51 (m, 1H)、7.97 (d, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.38 (t, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.07 (t, 1H)、6.81 (d, 1H)、6.76 (t, 1H)、5.04 (t, 1H)、3.44 (dd, 1H)、および 2.76 (dd, 1H)。LCMS: (FA) ES+ 240.2、ES- 238.5。

【0335】

工程 2 : 2 - { 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) カルボニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( I - 76 )

10

2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 1.01 g、4.22 mmol ) と 5 - ピリジン - 2 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 0.886 g、4.32 mmol ) の DCM ( 50 mL ) 溶液に、EDCI ( 0.970 g、5.10 mmol ) を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌した。この溶液を濾過し、得られた沈殿物を DCM で洗浄すると淡褐色固形物が得られた。濾液を濃縮し、得られた残渣カラムクロマトグラフィーによって精製すると黄色固形物が得られた。2つのバッチの生成物を合わせて、2 - { 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) カルボニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( I - 76 ) ( 1.293 g、72% ) が褐色固形物として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、 $d_6$ -DMSO、HCl 塩) : 9.71 - 9.84 (bs, 1H)、9.11 - 9.16 (m, 1H)、8.72 - 8.77 (m, 1H)、8.60 - 8.65 (m, 1H)、8.35 - 8.42 (m, 1H)、8.06 (d, 1H)、8.01 - 8.04 (m, 1H)、7.84 - 7.94 (m, 2H)、7.66 - 7.73 (m, 1H)、7.34 - 7.41 (m, 1H)、7.04 - 7.12 (m, 1H)、6.93 - 6.99 (m, 1H)、6.82 - 6.87 (m, 1H)、6.73 (t, 1H)、5.87 (dd, 1H)、3.92 (dd, 1H)、および 3.22 (dd, 1H)。LCMS: (FA) ES+ 427.5、ES- 425.4。

20

【0336】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 2 のものと同様の方法で調製した。

【0337】

30

## 【化 2 8 - 2】

I-8	LCMS: (FA) ES+ 428.6, ES- 426.7.
I-114	LCMS: (FA) ES+ 445.6.
I-25	LCMS: (FA) ES+ 427.3.
I-86	LCMS: (FA) ES+ 445.2, ES- 443.3.
I-163	LCMS: (FA) ES+ 445.2, ES- 443.3.
I-129	LCMS: (FA) ES+ 385.3, ES- 383.4.
I-120	LCMS: (FA) ES+ 385.3, ES- 383.3.
I-4	LCMS: (FA) ES+ 426, ES- 424.
I-67	LCMS: (FA) ES+ 429.
I-14	LCMS: (FA) ES+ 431.5.
I-1	LCMS: (FA) ES+ 428.4.
I-82	LCMS: (FA) ES+ 411.1, ES- 409.1.
I-146	LCMS: (FA) ES+ 428.
I-170	LCMS: (FA) ES+ 411.
I-28	LCMS: (FA) ES+ 548.2, ES- 546.3.
I-137	LCMS: (FA) ES+ 433.2, ES- 431.2.
I-89	LCMS: (FA) ES+ 421.3, ES- 419.6.
I-57	LCMS: (FA) ES+ 421.1, ES- 419.1.
I-153	LCMS: (FA) ES+ 451.3, ES- 449.4.
I-33	LCMS: (FA) ES+ 529.4, ES- 527.5.
I-11	LCMS: (FA) ES+ 445, ES- 443.
I-181	LCMS: (FA) ES+ 457, ES- 455.
I-166	LCMS: (FA) ES+ 461, ES- 459.

10

20

30

## 【 0 3 3 8】

## 【化 2 8 - 3】

I-58	LCMS: (FA) ES+ 435.3, ES- 433.3.
I-201	LCMS: (FA) ES+ 469.1, ES- 467.2.
I-312	LCMS: (FA) ES+ 429.2, ES- 427.3.
I-279	LCMS: (FA) ES+ 428.3, ES- 426.3.
I-314	LCMS: (FA) ES+ 428.1, ES- 426.2.
I-320	LCMS: (FA) ES+ 441.4, ES- 439.6.
I-290	LCMS: (FA) ES+ 446.1, ES- 444.1.
I-274	LCMS: (FA) ES+ 429.1, ES- 427.1.
I-379	LCMS: (FA) ES+ 484.4, ES- 482.6.
I-246	LCMS: (FA) ES+ 448.1, ES- 446.0
I-227	LCMS: (FA) ES+ 428.1, ES- 426.1
I-268	LCMS: (FA) ES+ 489, ES- 487.

40

## 【 0 3 3 9】

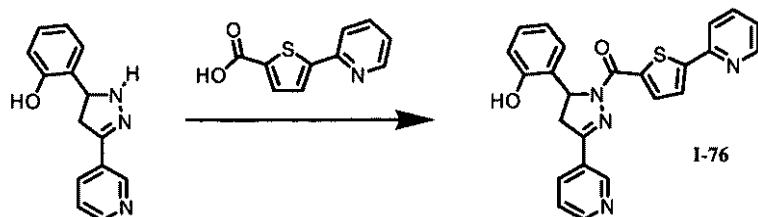
実施例 3 : 2 - { 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チ

50

エニル)カルボニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール(I-76)の合成

【0340】

【化29-1】



10

【0341】

2-(3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル)フェノール(600mg、2.51mmol)とピリジン-2-イルチオフェン-2-カルボン酸(515mg、2.51mmol)のDCM(10mL)溶液に、EDCI(580mg、3.00mmol)とDMF(3mL)を添加した。12h攪拌後、水とEtOAcを添加した。得られた固形物を濾過し、EtOAcと冷MeOHで洗浄し、真空乾燥させると、2-{3-ピリジン-3-イル-1-[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール(I-76)(520mg、49%)が得られた。LCMS:(AA) ES+ 427.4。

20

【0342】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例3のものと同様の方法で調製した。

【0343】

【化29-2】

<b>I-84</b>	LCMS: (FA) ES+ 409.5.
<b>I-191</b>	LCMS: (FA) ES+ 478.4.
<b>I-117</b>	LCMS: (FA) ES+ 442.5.
<b>I-81</b>	LCMS: (FA) ES+ 427.4.

30

【0344】

【化 2 9 - 3】

I-119	LCMS: (FA) ES+ 430.5.	
I-148	LCMS: (FA) ES+ 497.9.	
I-179	LCMS: (FA) ES+ 457.1.	
I-93	LCMS: (FA) ES+ 438.0.	
I-74	LCMS: (FA) ES+ 432.0.	
I-44	LCMS: (FA) ES+ 495.0.	
I-3	LCMS: (FA) ES+ 436.0.	10
I-37	LCMS: (FA) ES+ 523.1.	
I-107	LCMS: (FA) ES+ 513.1.	
I-24	LCMS: (FA) ES+ 480.0.	
I-22	LCMS: (FA) ES+ 458.1.	
I-68	LCMS: (FA) ES+ 412.3.	
I-73	LCMS: (FA) ES+ 481.1.	
I-39	LCMS: (FA) ES+ 410.1.	
I-42	LCMS: (FA) ES+ 606.2.	20
I-124	LCMS: (FA) ES+ 427.4.	
I-189	LCMS: (FA) ES+ 427.4.	
I-185	LCMS: (FA) ES+ 427.3.	
I-69	LCMS: (FA) ES+ 424.3.	
I-151	LCMS: (FA) ES+ 411.4.	
I-143	LCMS: (FA) ES+ 537.4.	
I-59	LCMS: (FA) ES+ 495.4.	
I-192	LCMS: (FA) ES+ 478.4.	30
I-41	LCMS: (FA) ES+ 474.4.	
I-184	LCMS: (FA) ES+ 398.3.	
I-52	LCMS: (FA) ES+ 445.3.	
I-71	LCMS: (FA) ES+ 468.3.	
I-123	LCMS: (FA) ES+ 456.3.	
I-30	LCMS: (FA) ES+ 469.1.	
I-98	LCMS: (FA) ES+ 517.3.	
I-169	LCMS: (FA) ES+ 468.1.	40
I-142	LCMS: (FA) ES+ 437.3.	

【 0 3 4 5】

【化 2 9 - 4】

I-130	LCMS: (FA) ES+ 425.3.
I-13	LCMS: (FA) ES+ 425.3.
I-32	LCMS: (FA) ES+ 468.3.
I-10	LCMS: (FA) ES+ 469.3.
I-160	LCMS: (FA) ES+ 469.2.
I-111	LCMS: (FA) ES+ 439.3.
I-46	LCMS: (FA) ES+ 429.4.
I-62	LCMS: (FA) ES+ 469.2.
I-88	LCMS: (FA) ES+ 443.4.
I-155	LCMS: (FA) ES+ 445.3.
I-133	LCMS: (FA) ES+ 445.3.
I-145	LCMS: (FA) ES+ 455.2.
I-157	LCMS: (FA) ES+ 447.3.
I-103	LCMS: (FA) ES+ 407.3.
I-48	LCMS: (FA) ES+ 458.2.
I-118	LCMS: (FA) ES+ 429.2.
I-60	LCMS: (FA) ES+ 439.3.
I-150	LCMS: (FA) ES+ 436.3.
I-116	LCMS: (FA) ES+ 414.3.
I-128	LCMS: (FA) ES+ 431.2.
I-77	LCMS: (FA) ES+ 455.3.
I-34	LCMS: (FA) ES+ 453.3.
I-35	LCMS: (FA) ES+ 422.3.
I-154	LCMS: (FA) ES+ 425.3.
I-96	LCMS: (FA) ES+ 425.3.
I-27	LCMS: (FA) ES+ 457.3.
I-15	LCMS: (FA) ES+ 432.3.
I-49	LCMS: (FA) ES+ 431.3.
I-158	LCMS: (FA) ES+ 426.3.
I-183	LCMS: (FA) ES+ 425.3.
I-186	LCMS: (FA) ES+ 409.3.
I-115	LCMS: (FA) ES+ 453.4.

10

20

30

40

【 0 3 4 6 】

【化 2 9 - 5】

I-47	LCMS: (FA) ES+ 409.3.
I-102	LCMS: (FA) ES+ 430.2.
I-176	LCMS: (FA) ES+ 422.3.
I-104	LCMS: (FA) ES+ 467.3.
I-94	LCMS: (FA) ES+ 421.4.
I-31	LCMS: (FA) ES+ 442.3.
I-168	LCMS: (FA) ES+ 415.4.
I-61	LCMS: (FA) ES+ 445.4.
I-109	LCMS: (FA) ES+ 409.3.
I-177	LCMS: (FA) ES+ 408.3.
I-20	LCMS: (FA) ES+ 438.3.
I-65	LCMS: (FA) ES+ 426.3.
I-134	LCMS: (FA) ES+ 445.3.
I-66	LCMS: (FA) ES+ 453.3.
I-127	LCMS: (FA) ES+ 412.3.
I-140	LCMS: (FA) ES+ 399.3.
I-121	LCMS: (FA) ES+ 439.3.
I-112	LCMS: (FA) ES+ 422.3.
I-78	LCMS: (FA) ES+ 437.3.
I-110	LCMS: (FA) ES+ 440.3.
I-162	LCMS: (FA) ES+ 438.3.
I-152	LCMS: (FA) ES+ 439.3.
I-43	LCMS: (FA) ES+ 456.3.
I-12	LCMS: (FA) ES+ 455.3.
I-72	LCMS: (FA) ES+ 441.3.
I-70	LCMS: (FA) ES+ 400.3.
I-90	LCMS: (FA) ES+ 441.3.
I-138	LCMS: (FA) ES+ 443.3.
I-91	LCMS: (FA) ES+ 423.3.
I-21	LCMS: (FA) ES+ 439.3.
I-147	LCMS: (FA) ES+ 442.3.
I-174	LCMS: (FA) ES+ 425.3.

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】



## 【化 2 9 - 6】

I-161	LCMS: (FA) ES+ 409.2.
I-172	LCMS: (FA) ES+ 441.3.
I-5	LCMS: (FA) ES+ 429.3.
I-95	LCMS: (FA) ES+ 459.2.
I-54	LCMS: (FA) ES+ 440.3.
I-64	LCMS: (FA) ES+ 408.2.
I-75	LCMS: (FA) ES+ 423.3.
I-182	LCMS: (FA) ES+ 454.3.
I-101	LCMS: (FA) ES+ 423.3.
I-87	LCMS: (FA) ES+ 468.3.
I-113	LCMS: (FA) ES+ 466.3.
I-165	LCMS: (FA) ES+ 484.3.
I-131	LCMS: (FA) ES+ 447.3.
I-29	LCMS: (FA) ES+ 426.3.
I-36	LCMS: (FA) ES+ 450.2.
I-97	LCMS: (FA) ES+ 494.3.
I-188	LCMS: (FA) ES+ 424.3.

10

20

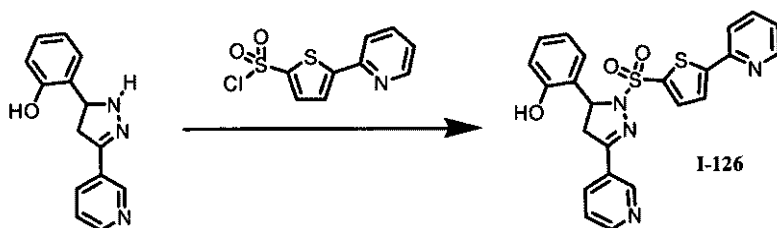
## 【 0 3 4 8】

実施例 4 : 2 - { 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) スルホニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( I - 1 2 6 ) の合成

## 【 0 3 4 9】

## 【化 3 0 - 1】

30



## 【 0 3 5 0】

密閉チューブに入れた 2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 2 9 . 8 5 m g 、 0 . 1 1 4 9 m m o l ) に、5 - ピリジン - 2 - イルチオフェン - 2 - 塩化スルホニル ( 2 9 . 8 5 m g 、 0 . 1 0 4 5 m m o l ) のピリジン ( 0 . 5 m L ) 溶液を添加した。反応混合物を r t で 1 8 h 振とうした。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 2 . 0 m L ) で希釈し、DCMで抽出した。有機系の液を合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をRP-HPLCによって精製すると、2 - { 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) スルホニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( I - 1 2 6 ) ( 1 4 . 5 0 m g 、 3 0 . 0 % ) が得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz、d<sub>6</sub>-DMSO ) : 9 . 7 7 ( s , 1 H ) 、 8 . 8 7 ( b d , 1 H ) 、 8 . 6 4 ( d d , 1 H ) 、 8 . 5 6 ( b d , 1 H ) 、 8 . 1 2 ( d t , 1 H ) 、 8 . 0 3 ( d , 1 H ) 、 7 . 8 7 - 7 . 9 2 ( m , 2 H ) 、 7 . 7 2 ( d , 1 H ) 、 7 . 4 8 ( d d , 1

40

50

H)、7.35 - 7.40 (m, 2H)、7.11 - 7.17 (m, 1H)、6.81 - 6.85 (m, 2H)、5.24 (dd, 1H)、3.74 (dd, 1H)、および3.20 (dd, 1H)。LCMS: (FA) ES+ 463.0、ES- 460.9。

【0351】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例4のものと同様の方法で調製した。

【0352】

【化30-2】

I-26	LCMS: (FA) ES+ 453.1.
I-171	LCMS: (FA) ES+ 466.2.
I-9	LCMS: (FA) ES+ 526.1.
I-178	LCMS: (FA) ES+ 470.1.

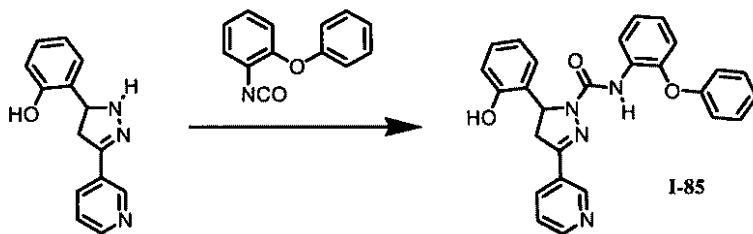
10

【0353】

実施例5: 5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(2-フェノキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(I-85)の合成

【0354】

【化31-1】



20

【0355】

1-イソシアナト-2-フェノキシベンゼン(29.14 mg、0.138 mmol)のDMF(0.5 mL)溶液に、2-(3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェノール(29.9 mg、0.125 mmol)を含有するDMF(0.5 mL)とDCE(0.5 mL)の溶液をrtで添加した。反応混合物をrtで20 h振とうした。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(2 mL)で希釈し、DCMで抽出した。有機系の液を合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をRP-HPLCによって精製すると、5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-(2-フェノキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(I-85)(7.24 mg、12.8%)が得られた。LCMS: (FA) ES+ 451.3。

30

【0356】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例5のものと同様の方法で調製した。

【0357】

【化31-2】

I-122	LCMS: (FA) ES+ 449.3, ES- 447.4.
I-149	LCMS: (FA) ES+ 435.3, ES- 433.4.
I-16	LCMS: (FA) ES+ 399.2, ES- 397.2.

40

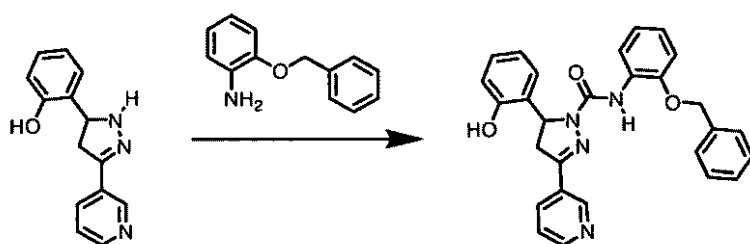
【0358】

実施例6: N-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(2-ヒドロキシフェニル)-3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド(I-269)の合成

50

【 0 3 5 9 】

【 化 3 2 - 1 】



【 0 3 6 0 】

10

4 - ベンジルオキシアニリン塩酸塩 ( 3 4 . 5 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l ) の D C E ( 1 m L ) 溶液に、 D I P E A ( 0 . 0 5 2 5 m L 、 0 . 3 0 2 m m o l ) の D C E ( 0 . 5 m L ) 溶液を r t で添加した。 - 7 8 まで冷却されたら、トリホスゲン ( 1 4 . 4 m g 、 0 . 0 4 8 7 m m o l ) を含有する D C E ( 1 . 0 m L ) を添加し、反応混合物を r t まで昇温させ、 1 h 攪拌した。次いで、反応混合物を 6 0 で 2 h 加熱した。この溶液を r t まで放冷し、次いで - 7 8 まで冷却し、冷却されたら、 2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 3 5 . 0 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l ) の D M F ( 0 . 5 m L ) 溶液を添加した。反応混合物を r t で 1 5 時間振とうした。水 ( 2 m L ) の添加により反応液をクエンチし、 D C M で抽出した。有機系の液を合わせ、無水 M g S O 4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を R P - H P L C によって精製すると、 N - [ 2 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド ( 1 9 . 2 0 m g 、 2 8 . 2 % ) が得られた。 L C M S : ( F A ) E S + 4 6 5 . 6 、 E S - 4 6 3 . 2 。

20

【 0 3 6 1 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 6 のものと同様の方法で調製した。

【 0 3 6 2 】

【 化 3 2 - 2 】

I-286	LCMS: (FA) ES+ 469.1, ES- 467.0.
I-319	LCMS: (FA) ES+ 451.1, ES- 449.1.
I-259	LCMS: (FA) ES+ 534.1, ES- 532.1.
I-229	LCMS: (FA) ES+ 480.1, ES- 478.2.
I-361	LCMS: (FA) ES+ 457.1, ES- 455.1.
I-215	LCMS: (FA) ES+ 452.1, ES- 450.0.
I-368	LCMS: (FA) ES+ 473.0, ES- 471.0.
I-328	LCMS: (AAC) ES+ 519.3, ES- 517.4.
I-253	LCMS: (FA) ES+ 449.1, ES- 447.1.
I-354	LCMS: (FA) ES+ 501.1, ES- 499.0.

30

40

【 0 3 6 3 】

## 【化 3 2 - 3】

I-365	LCMS: (FA) ES+ 508.0, ES- 506.0.	
I-213	LCMS: (FA) ES+ 517.0, ES- 515.0.	
I-336	LCMS: (FA) ES+ 587.0, ES- 585.1.	
I-261	LCMS: (FA) ES+ 499.1, ES- 497.1.	
I-301	LCMS: (FA) ES+ 519.0, ES- 517.0.	
I-225	LCMS: (FA) ES+ 425.1, ES- 423.1.	
I-332	LCMS: (FA) ES+ 457.1.	10
I-382	LCMS: (FA) ES+ 442.1.	
I-243	LCMS: (FA) ES+ 535.9, ES- 534.0.	
I-360	LCMS: (AAC) ES+ 465.4, ES- 463.4.	
I-214	LCMS: (FA) ES+ 449.1.	
I-309	LCMS: (FA) ES+ 445.1, ES- 443.1.	
I-374	LCMS: (FA) ES+ 439.1, ES- 437.1.	
I-254	LCMS: (FA) ES+ 403.1, ES- 401.1.	
I-271	LCMS: (FA) ES+ 506.2, ES- 504.2.	20
I-317	LCMS: (FA) ES+ 443.1, ES- 441.0.	
I-233	LCMS: (FA) ES+ 439.1.	
I-295	LCMS: (FA) ES+ 463.2, ES- 461.2.	
I-359	LCMS: (FA) ES+ 465.1, ES- 463.1.	
I-335	LCMS: (FA) ES+ 470.1, ES- 468.1.	
I-219	LCMS: (FA) ES+ 521.1, ES- 519.1.	
I-235	LCMS: (FA) ES+ 426.1, ES- 424.1.	
I-216	LCMS: (FA) ES+ 425.1.	30
I-351	LCMS: (FA) ES+ 453.1, ES- 451.2.	
I-306	LCMS: (FA) ES+ 426.1, ES- 424.1.	
I-248	LCMS: (FA) ES+ 498.0, ES- 496.0.	
I-264	LCMS: (FA) ES+ 463.6.	
I-285	LCMS: (FA) ES+ 499.1, ES- 497.1.	
I-326	LCMS: (FA) ES+ 425.2, ES- 423.2.	
I-338	LCMS: (FA) ES- 510.0.	
I-240	LCMS: (FA) ES+ 480.1, ES- 478.2.	40
I-258	LCMS: (FA) ES+ 465.1, ES- 463.1.	

## 【 0 3 6 4 】

## 【化 3 2 - 4】

I-303	LCMS: (FA) ES+ 443.0, ES- 441.0.
I-289	LCMS: (FA) ES+ 449.1.
I-351	LCMS: (FA) ES+ 453.1, ES- 451.2.
I-209	LCMS: (FA) ES+ 507.2, ES- 505.2.
I-357	LCMS: (FA) ES+ 477.0, ES- 475.0.
I-212	LCMS: (FA) ES+ 556.0, ES- 554.0.
I-247	LCMS: (FA) ES+ 472.1, ES- 470.1.
I-316	LCMS: (FA) ES+ 505.0, ES- 503.0.
I-341	LCMS: (FA) ES+ 471.2, ES- 469.2.
I-299	LCMS: (AAC) ES+ 553.2, ES- 551.2.
I-250	LCMS: (AAC) ES+ 441.4, ES- 439.4.
I-313	LCMS: (AAC) ES+ 456.4, ES- 454.4.
I-262	LCMS: (AAC) ES+ 465.4.
I-342	LCMS: (AAC) ES+ 489.4.
I-311	LCMS: (AAC) ES+ 516.2.
I-322	LCMS: (AAC) ES+ 521.1, ES- 519.2.
I-277	LCMS: (AAC) ES+ 488.3, ES- 486.3.
I-236	LCMS: (AAC) ES+ 485.3, ES- 483.3.
I-237	LCMS: (AAC) ES+ 426.4, ES- 424.4.
I-388	LCMS: (AAC) ES+ 444.3, ES- 442.3.
I-230	LCMS: (AAC) ES+ 520.2, ES- 518.3.
I-220	LCMS: (AAC) ES+ 465.4.
I-251	LCMS: (AAC) ES+ 442.4, ES- 440.4.

10

20

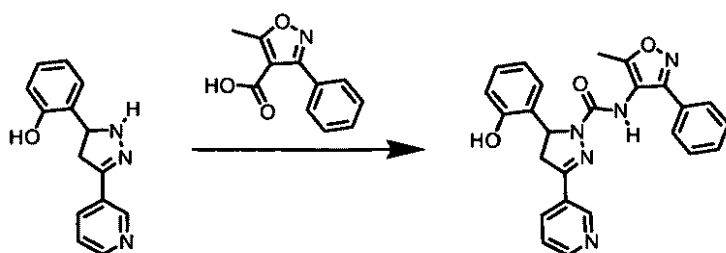
30

## 【 0 3 6 5】

実施例 7 : 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド ( I - 3 2 3 ) の合成

## 【 0 3 6 6】

## 【化 3 3 - 1】



40

## 【 0 3 6 7】

5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 9 . 7 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l ) の D C E ( 1 m L ) 溶液に、T E A ( 1 4 . 8 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l ) の D C E ( 0 . 5 m L ) 溶液を r t で添加した後、ジフェニルホスホン酸アジド ( 4 0 . 2 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l ) の D C E ( 0 . 5 m L ) 溶液を添加した。反応混合物を 9 0 ° で 2 時間加熱し、次いで溶液を r t まで放冷し、さらに - 3 0 ° 未満まで冷却し、

50

冷却されたら、2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 35 . 0 m g 、 0 . 1 4 6 m m o l ) の D M F ( 0 . 5 m L ) 溶液を添加した。混合物を r t で 1 6 h 振とうした。残渣を水 ( 4 m L ) と D C M ( 3 m L ) に分配した。水性の液を D C M で抽出した。有機系の液を合わせ、無水 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を R P - H P L C によって精製すると、5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - N - ( 5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾル - 4 - イル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキサミド ( 5 . 5 3 m g 、 8 . 6 % ) が得られた。LCMS : ( AAC ) ES + 440 . 3。

【 0 3 6 8 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 7 のものと同様の方法で調製した。

10

【 0 3 6 9 】

【 化 3 3 - 2 】

I-380	LCMS: (AAC) ES+ 440.3.
I-337	LCMS: (AAC) ES+ 441.4.
I-343	LCMS: (AAC) ES+ 481.3.
I-228	LCMS: (AAC) ES+ 492.2.
I-348	LCMS: (AAC) ES+ 589.1.
I-349	LCMS: (AAC) ES+ 490.4, ES- 488.5.
I-373	LCMS: (AAC) ES+ 504.4.
I-376	LCMS: (AAC) ES+ 534.4.
I-310	LCMS: (AAC) ES+ 621.5.
I-249	LCMS: (AAC) ES+ 424.4.
I-298	LCMS: (AAC) ES+ 449.4.
I-366	LCMS: (AAC) ES+ 475.4, ES- 473.5.
I-300	LCMS: (AAC) ES+ 568.4, ES- 566.5.
I-291	LCMS: (AAC) ES+ 495.5, ES- 493.5.
I-234	LCMS: (AAC) ES+ 453.3.
I-358	LCMS: (AAC) ES+ 534.3.
I-263	LCMS: (AAC) ES+ 486.4.
I-304	LCMS: (AAC) ES+ 469.3.
I-367	LCMS: (AAC) ES+ 503.4.

20

30

【 0 3 7 0 】

## 【化 3 3 - 3】

I-224	LCMS: (AAC) ES+ 492.4, ES- 490.4.	
I-266	LCMS: (AAC) ES+ 534.4.	
I-327	LCMS: (AAC) ES+ 442.4.	
I-267	LCMS: (AAC) ES+ 523.4, ES- 521.5.	
I-321	LCMS: (AAC) ES+ 427.5, ES- 425.5.	
I-333	LCMS: (AAC) ES+ 534.3, ES- 532.4.	
I-315	LCMS: (AAC) ES+ 493.4.	10
I-307	LCMS: (AAC) ES+ 468.4.	
I-278	LCMS: (AAC) ES+ 534.3.	
I-305	LCMS: (AAC) ES+ 534.3.	
I-353	LCMS: (AAC) ES+ 439.4, ES- 437.4.	
I-344	LCMS: (AAC) ES+ 441.5, ES- 439.5.	
I-245	LCMS: (AAC) ES+ 490.4, ES- 488.5.	
I-218	LCMS: (AAC) ES+ 451.4.	
I-272	LCMS: (AAC) ES+ 453.4.	20
I-270	LCMS: (AAC) ES+ 493.4, ES- 492.4.	
I-287	LCMS: (AAC) ES+ 497.3.	
I-331	LCMS: (AAC) ES+ 495.4.	
I-288	LCMS: (AAC) ES+ 534.3.	
I-225	LCMS: (AAC) ES+ 456.4.	
I-339	LCMS: (AAC) ES+ 444.5, ES- 442.5.	
I-364	LCMS: (AAC) ES+ 518.3.	
I-352	LCMS: (AAC) ES+ 492.4.	30
I-362	LCMS: (AAC) ES+ 534.4, ES- 532.5.	
I-211	LCMS: (AAC) ES+ 465.4.	
I-292	LCMS: (AAC) ES+ 452.4.	
I-256	LCMS: (AAC) ES+ 445.4, ES- 443.5.	
I-265	LCMS: (AAC) ES+ 465.4, ES- 464.4.	
I-391	LCMS: (AAC) ES+ 541.4	
I-387	LCMS: (AAC) ES+ 426.4	
I-384	LCMS: (AAC) ES+ 568.4	40
I-372	LCMS: (AAC) ES+ 439.5	

## 【 0 3 7 1】

## 【化 3 3 - 4】

I-386	LCMS: (AAC) ES+ 473.5
I-297	LCMS: (AAC) ES+ 425.5
I-385	LCMS: (AAC) ES+ 500.4
I-284	LCMS: (AAC) ES+ 602.4
I-329	LCMS: (FA) ES+ 520.4, ES- 518.4
I-334	LCMS: (FA) ES+ 502.4, ES- 500.4

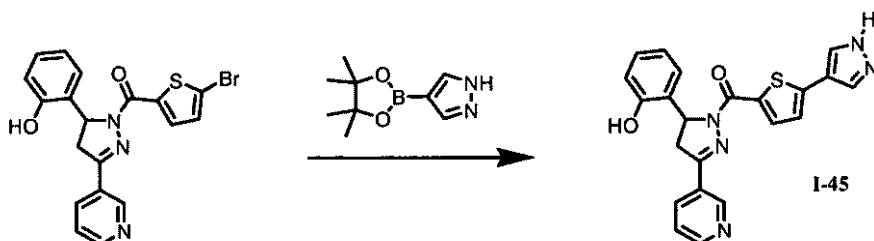
10

## 【 0 3 7 2】

実施例 8 : 2 - ( 1 - { [ 5 - ( 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( I - 4 5 ) の合成

## 【 0 3 7 3】

## 【化 3 4 - 1】



20

## 【 0 3 7 4】

2 - { 1 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - チエニル ) カルボニル ] - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( 0 . 2 0 9 g 、 0 . 4 8 8 mmol ) を含有する MeOH ( 1 mL ) 、 DMF ( 1 mL ) および水 ( 1 mL ) 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 ( 0 . 1 1 0 g 、 0 . 5 6 7 mmol ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 3 2 g 、 0 . 0 2 8 mmol ) および炭酸セシウム ( 0 . 3 1 8 g 、 0 . 9 7 6 mmol ) を添加した。反応混合物を 100 で 15 分間 MWI に供した。沈殿物が形成され、濾過し、水で洗浄すると、0 . 1 9 7 グラムの粗生成物が褐色固形物として得られた。この粗製物質をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - ( 1 - { [ 5 - ( 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( I - 4 5 ) ( 0 . 0 4 8 g 、 0 . 1 1 6 mmol ) が白色固形物として得られた。LCMS : ( FA ) ES + 416 . 3 、 ES - 414 . 3 . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz 、 d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9 . 7 3 - 9 . 8 2 ( bs , 1 H ) 、 9 . 1 1 ( s , 1 H ) 、 8 . 7 8 ( d , 1 H ) 、 8 . 5 4 ( d , 1 H ) 、 8 . 1 2 ( s , 2 H ) 、 7 . 9 6 ( d , 1 H ) 、 7 . 7 4 - 7 . 8 0 ( m , 1 H ) 、 7 . 2 9 ( d , 1 H ) 、 7 . 0 8 ( t , 1 H ) 、 6 . 9 2 ( d , 1 H ) 、 6 . 8 5 ( d , 1 H ) 、 6 . 7 2 ( t , 1 H ) 、 5 . 8 5 ( dd , 1 H ) 、 3 . 9 0 ( dd , 1 H ) 、 および 3 . 2 1 ( dd , 1 H ) 。

30

40

## 【 0 3 7 5】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 8 のものと同様の方法で調製した。

## 【 0 3 7 6】

## 【化 3 4 - 2】

I-17	LCMS: (FA) ES- 468.1.
I-19	LCMS: (FA) ES+ 452.2, ES- 450.3.

50



【 0 3 7 7 】

【 化 3 4 - 3 】

I-173	LCMS: (FA) ES+ 427.3, ES- 425.6.	
I-83	LCMS: (FA) ES+ 427.0, ES- 425.0.	
I-190	LCMS: (FA) ES+ 460.3, ES- 457.9.	
I-144	LCMS: (FA) ES+ 460.3, ES- 458.7.	
I-125	LCMS: (FA) ES+ 460.0, ES- 458.0.	
I-135	LCMS: (FA) ES+ 451.6, ES- 449.0.	10
I-51	LCMS: (FA) ES+ 451.4.	
I-164	LCMS: (FA) ES+ 451.4.	
I-175	LCMS: (FA) ES+ 440.8, ES- 438.0.	
I-7	LCMS: (FA) ES+ 440.1, ES- 438.0.	
I-105	LCMS: (FA) ES+ 454.2, ES- 452.7.	
I-53	LCMS: (FA) ES+ 440.3, ES- 437.9.	
I-139	LCMS: (FA) ES+ 428.2, ES- 426.1.	
I-108	LCMS: (FA) ES+ 457.3, ES- 455.3.	20
I-167	LCMS: (FA) ES+ 458.3, ES- 456.4.	
I-6	LCMS: (FA) ES+ 430.3, ES- 428.4.	
I-132	LCMS: (FA) ES+ 512.4, ES- 510.5.	
I-99	LCMS: (FA) ES+ 456, ES- 454.	
I-194	LCMS: (FA) ES+ 456, ES- 454.	
I-50	LCMS: (FA) ES+ 470, ES- 468.	
I-203	LCMS: (FA) ES+ 469.	
I-207	LCMS: (FA) ES+ 511, ES- 509.	30
I-208	LCMS: (FA) ES+ 468, ES- 466.	
I-197	LCMS: (FA) ES+ 470.	
I-350	LCMS: (FA) ES+ 481.1.	
I-377	LCMS: (FA) ES+ 481.2.	
I-260	LCMS: (FA) ES+ 481.2, ES- 479.2.	
I-252	LCMS: (FA) ES+ 481.2, ES- 479.2.	
I-330	LCMS: (FA) ES+ 467.2, ES- 465.3.	
I-223	LCMS: (FA) ES+ 481.4, ES- 479.4.	40
I-347	LCMS: (FA) ES+ 467.2, ES- 465.4.	
I-221	LCMS: (FA) ES+ 497.2, ES- 495.2.	

【 0 3 7 8 】

## 【化 3 4 - 4】

I-244	LCMS: (FA) ES+ 485.1, ES- 483.2.
I-241	LCMS: (AA) ES+ 473.2, ES- 471.3.
I-356	LCMS: (FA) ES+ 489.0, ES- 487.0.
I-389	LCMS: (FA) ES+ 499.
I-389 異性体 1	LCMS: (FA) ES+ 499.2, ES- 497.3.
I-389 異性体 2	LCMS: (FA) ES+ 499.2, ES- 497.3.
I-231	LCMS: (AA) ES+ 469, ES- 467.

10

## 【 0 3 7 9】

化合物 I - 3 8 9 を、Chirobiotic T 20 × 250 mm カラムを使用し、10 mL/min の流速および定組成勾配：

溶媒：40% (MeOH 中 0.2 FA、NH<sub>4</sub>OH で pH = 4)

60% (水中 0.2 FA、NH<sub>4</sub>OH で pH = 4)

で、キラル HPLC によって異性体 1 と異性体 2 に分離した。

## 【 0 3 8 0】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 8 のものと同様の方法で調製した後、実施例 13 の工程 2 と同様の手順によって脱保護した。

20

## 【 0 3 8 1】

## 【化 3 4 - 5】

I-232	LCMS: (FA) ES+ 499, ES2+ 250.
I-294	LCMS: (FA) ES+ 499, ES2+ 250.
I-283	LCMS: (FA) ES+ 499, ES2+ 250.
I-395	LCMS: (FA) ES+ 457.0
I-397	LCMS: (FA) ES+ 485.0, ES2+ 243.3
I-398	LCMS: (FA) ES+ 485.0, ES2+ 243.3
I-406	LCMS: (FA) ES+ 528.9

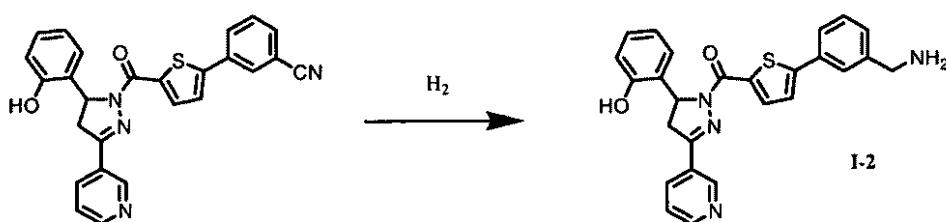
30

## 【 0 3 8 2】

実施例 9：2 - [ 1 - ( { 5 - [ 3 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 2 ) の合成

## 【 0 3 8 3】

## 【化 3 5 - 1】



40

## 【 0 3 8 4】

3 - ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンゾニトリルを含有する 7 M アンモニア含有 MeOH 混合物の溶液に、ラネーニッケル ( 3 mL ) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、rt で 2 日間撹拌した。得られた溶液をセライトパッ

50

ドにて濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を H P L C によって精製すると、2 - [ 1 - ( { 5 - [ 3 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 2 ) ( 0 . 0 7 3 g 、 0 . 1 3 8 m m o l ) が白色固形物として得られた。LCMS : ( FA ) ES + 455 . 4 、 ES - 453 . 4 . <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz 、 d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9 . 0 5 - 9 . 0 8 ( m , 1 H ) 、 8 . 6 6 - 8 . 7 0 ( m , 1 H ) 、 8 . 3 5 ( s , 1 H ) 、 8 . 2 6 - 8 . 3 1 ( m , 1 H ) 、 8 . 0 5 ( d , 1 H ) 、 7 . 7 8 - 7 . 8 2 ( m , 1 H ) 、 7 . 6 4 - 7 . 6 8 ( m , 1 H ) 、 7 . 5 3 - 7 . 5 9 ( m , 2 H ) 、 7 . 3 6 - 7 . 4 7 ( m , 2 H ) 、 7 . 0 8 ( t , 1 H ) 、 6 . 9 2 - 6 . 9 7 ( m , 1 H ) 、 6 . 8 1 - 6 . 8 6 ( m , 1 H ) 、 6 . 7 2 ( t , 1 H ) 、 5 . 8 5 ( d d , 1 H ) 、 3 . 8 9 - 3 . 9 5 ( m , 1 H ) 、 3 . 8 8 ( s , 2 H ) 、 および 3 . 1 6 - 3 . 2 4 ( m , 1 H ) 。

10

## 【 0 3 8 5 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 9 のものと同様の方法で調製した。

## 【 0 3 8 6 】

## 【 化 3 5 - 2 】

I-195	LCMS: (FA) ES+ 455.4, ES- 453.5.
I-193	LCMS: (FA) ES+ 455.4, ES- 453.5.
I-180	LCMS: (FA) ES+ 473.
I-40	LCMS: (FA) ES+ 439.2, ES- 437.1.
I-196	LCMS: (FA) ES+ 469.1, ES- 467.3.
I-370	LCMS: (FA) ES+ 489.1, ES- 487.3.
I-276	LCMS: (FA) ES+ 473.2, ES- 471.2.
I-281	LCMS: (FA) ES+ 473, ES- 471.

20

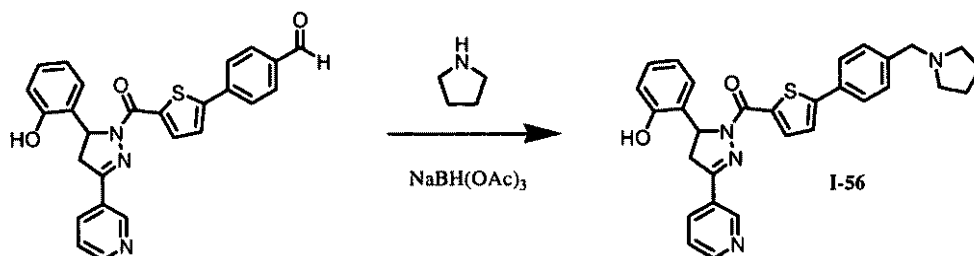
## 【 0 3 8 7 】

実施例 10 : 2 - [ 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - ( { 5 - [ 4 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 56 ) の合成

30

## 【 0 3 8 8 】

## 【 化 3 6 - 1 】



40

## 【 0 3 8 9 】

4 - ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンズアルデヒド ( 0 . 2 0 5 g 、 0 . 4 5 2 m m o l ) の T H F ( 7 2 m L ) 溶液に、ピロリジン ( 0 . 0 4 2 m L 、 0 . 5 0 m m o l ) とナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 0 . 1 0 5 g 、 0 . 4 9 7 m m o l ) を添加した。反応混合物を r t で 3 日間攪拌した。この溶液を水と 1 N H C l 水溶液で希釈し、E t O A c で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - [ 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - ( { 5 - [ 4 - ( ピロリジ

50

ン - 1 - イルメチル)フェニル] - 2 - チエニル}カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1  
H - ピラゾル - 5 - イル]フェノール (I - 56) (0.060 g、0.118 mmol)  
) が白色固形物として得られた。LCMS: (FA) ES+ 509.4. <sup>1</sup>H NMR  
(400 MHz、d<sub>6</sub> - DMSO) : 10.76 - 10.86 (bs, 1H)、9.7  
4 - 9.82 (bs, 1H)、9.11 (s, 1H)、8.71 - 8.77 (m, 1H)  
、8.36 - 8.42 (m, 1H)、8.03 - 8.08 (m, 1H)、7.84 - 7.  
90 (m, 2H)、7.62 - 7.73 (m, 2H)、7.08 (t, 1H)、6.92  
- 6.97 (m, 1H)、6.82 - 6.88 (m, 1H)、6.72 (t, 1H)、5  
.82 - 5.89 (m, 1H)、4.34 - 4.39 (m, 2H)、3.86 - 3.98  
(m, 1H)、3.31 - 3.41 (m, 2H)、3.18 - 3.25 (m, 1H)、3  
.00 - 3.12 (m, 2H)、1.96 - 2.07 (m, 2H)、および 1.82 - 1  
.94 (m, 2H)。

10

## 【0390】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 10 のものと同様の方法で調製した。

## 【0391】

## 【化36-2】

I-156	LCMS: (FA) ES+ 469.1, ES- 467.2.
I-92	LCMS: (FA) ES+ 525.5.
I-63	LCMS: (FA) ES+ 552.4, ES- 550.5.
I-106	LCMS: (FA) ES+ 509.4.
I-23	LCMS: (FA) ES+ 509.4, ES- 507.5.
I-79	LCMS: (FA) ES+ 524.4, ES- 522.5.
I-18	LCMS: (FA) ES+ 483.2, ES- 481.2.
I-80	LCMS: (FA) ES+ 497.2, ES- 495.2.
I-340	LCMS: (AA) ES+ 487, ES- 485.
I-257	LCMS: (FA) ES+ 527.2
I-325	LCMS: (FA) ES+ 487.1
I-308	LCMS: (FA) ES+ 517.1
I-355	LCMS: (FA) ES+ 544.2
I-324	LCMS: (FA) ES+ 556.1
I-424	LCMS: (FA) ES+ 502.0
I-425	LCMS: (FA) ES+ 517.0

20

30

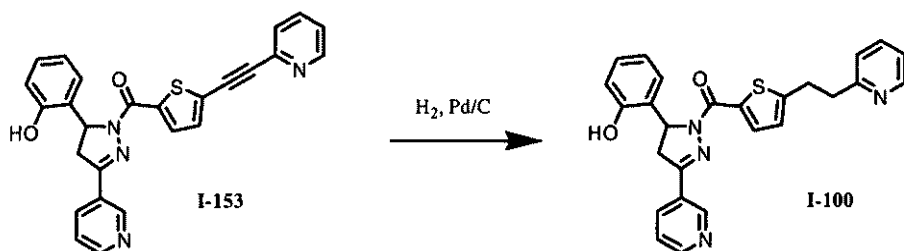
## 【0392】

実施例 11 : 2 - (3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - { [5 - (2 - ピリジン - 2 - イル  
エチル) - 2 - チエニル]カルボニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル  
)フェノール (I - 100) の合成

40

## 【0393】

【化 3 7】



【 0 3 9 4 】

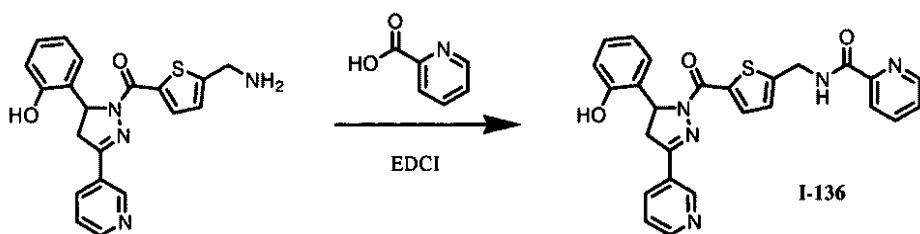
2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - { [ 5 - ( イリジン - 2 - イルエチニル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( I - 153 ) ( 0 . 406 g、0 . 90 mmol ) の EtOH ( 10 mL ) 溶液に、10 % Pd 担持炭素 ( 0 . 041 g ) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、rt で一晩攪拌し、次いでセライトに通して濾過した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - { [ 5 - ( 2 - ピリジン - 2 - イルエチル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( I - 100 ) ( 73 mg ) が得られた。LCMS : ( FA ) ES + 455 . 3 . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、d<sub>6</sub> - DMSO ) : 9 . 74 - 9 . 82 ( m , 1 H )、9 . 05 - 9 . 09 ( m , 1 H )、8 . 83 ( d , 1 H )、8 . 73 - 8 . 78 ( m , 1 H )、8 . 48 ( t , 1 H )、8 . 39 ( d , 1 H )、8 . 00 ( d , 1 H )、7 . 84 - 7 . 92 ( m , 2 H )、7 . 67 - 7 . 73 ( m , 1 H )、7 . 07 ( t , 1 H )、6 . 97 - 7 . 00 ( m , 1 H )、6 . 89 ( d , 1 H )、6 . 84 ( d , 1 H )、6 . 70 ( t , 1 H )、5 . 78 - 5 . 84 ( m , 1 H )、3 . 88 ( dd , 1 H )、3 . 37 - 3 . 49 ( m , 4 H )、および 3 . 18 ( dd , 1 H )。

【 0 3 9 5 】

実施例 12 : N - [ ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( I - 136 ) の合成

【 0 3 9 6 】

【化 3 8】



【 0 3 9 7 】

2 - ( 1 - { [ 5 - ( アミノメチル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 1 m m o l ) 、 E D C I ( 0 . 0 7 0 g 、 0 . 3 6 m m o l ) 、 D I P E A ( 0 . 1 5 0 m L 、 0 . 8 6 m m o l ) およびピコリン酸 ( 0 . 3 1 g 、 0 . 2 5 m m o l ) と D C M ( 4 m L ) の混合物を r t で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、 D C M で抽出した。有機系の液を合わせ、ブラインで洗浄し、 M g S O <sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、 N - [ ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( I - 1 3 6 ) ( 0 . 0 3 3 g ) が透明な油状物として得られた。 L C M S : ( F A ) E S + 4 8 4 . 2 . <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 d <sub>6</sub> - D M S O ) : 9 . 5 3 - 9 .

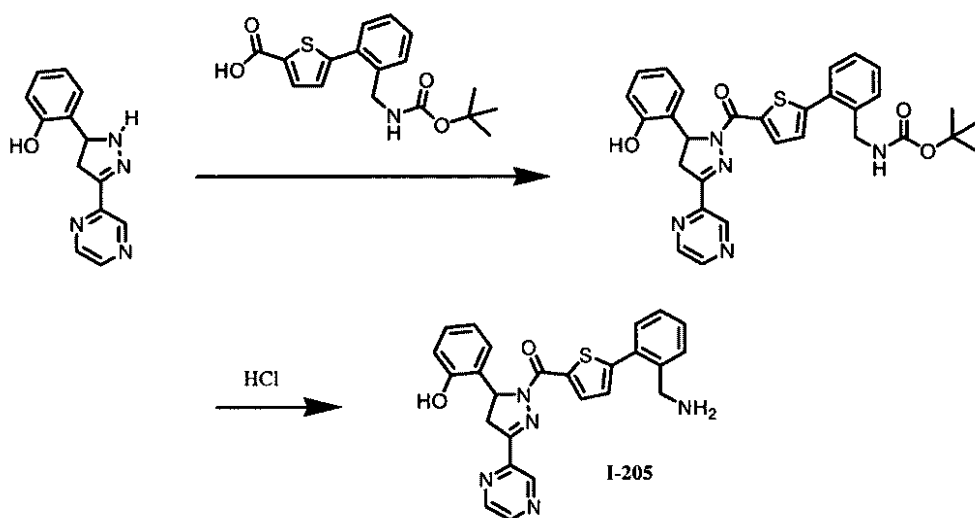
5.9 (m, 1H)、9.05 - 9.09 (m, 1H)、8.72 - 8.76 (m, 1H)、8.65 - 8.69 (m, 1H)、8.36 - 8.41 (m, 1H)、8.06 - 8.11 (m, 1H)、7.98 - 8.05 (m, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.60 - 7.67 (m, 2H)、7.02 - 7.12 (m, 2H)、6.86 - 6.91 (m, 1H)、6.82 (d, 1H)、6.69 (t, 1H)、5.82 (dd, 1H)、4.70 (d, 2H)、3.82 - 3.92 (m, 1H)、および 3.17 (dd, 1H)。

【0398】

実施例 13：2 - [ 1 - ( { 5 - [ 2 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 205 ) の合成

【0399】

【化39-1】



【0400】

工程 1：[ 2 - ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチル

2 - ( 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( 0.10 g、4.2 mmol )、5 - ( 2 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 0.134 g、4.02 mmol ) および EDCI ( 0.116 g、6.06 mmol ) の DCM ( 4 mL ) 溶液を rt で 6 h 撹拌した。反応液を水の添加によってクエンチすると、有機系の液と水性の液に分離した。水性の液を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、[ 2 - ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 0.50 g、23% ) が得られた。LCMS：(FA)ES + 556.2。

【0401】

工程 2：2 - [ 1 - ( { 5 - [ 2 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 205 )

HCl ( 0.16 mL、5.4 mmol ) を、[ 2 - ( 5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 0.030 g、0.054 mmol ) の MeOH ( 1 mL ) 溶液に、3 時間にわたって rt で添加した

。白色沈殿物が形成され、濾過し、真空乾燥させると、2 - [ 1 - ( { 5 - [ 2 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 3 - ピラジン - 2 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 205 ) 、 ( 25 mg ) が得られた。LCMS : ( FA ) ES + 456 . 1 。

【 0 4 0 2 】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例 13 のものと同様の方法で調製した。

【 0 4 0 3 】

【 化 39 - 2 】

I-198	LCMS: (FA) ES+ 439.3, ES- 437.4.
I-204	LCMS: (FA) ES+ 439.1, ES- 437.1.
I-200	LCMS: (FA) ES+ 456.3, ES- 454.3.
I-390	LCMS: (FA) ES+ 489.0.
I-371	LCMS: (FA) ES+ 473.3, ES- 471.1
I-280	LCMS: (FA) ES+ 469.1, ES- 467.2
I-318	LCMS: (FA) ES+ 516.2, ES- 514.1.
I-378	LCMS: (FA) ES+ 456.2, ES- 454.3
I-222	LCMS: (FA) ES+ 439.3, ES- 437.4
I-381	LCMS: (FA) ES+ 456.0, ES- 454.1

10

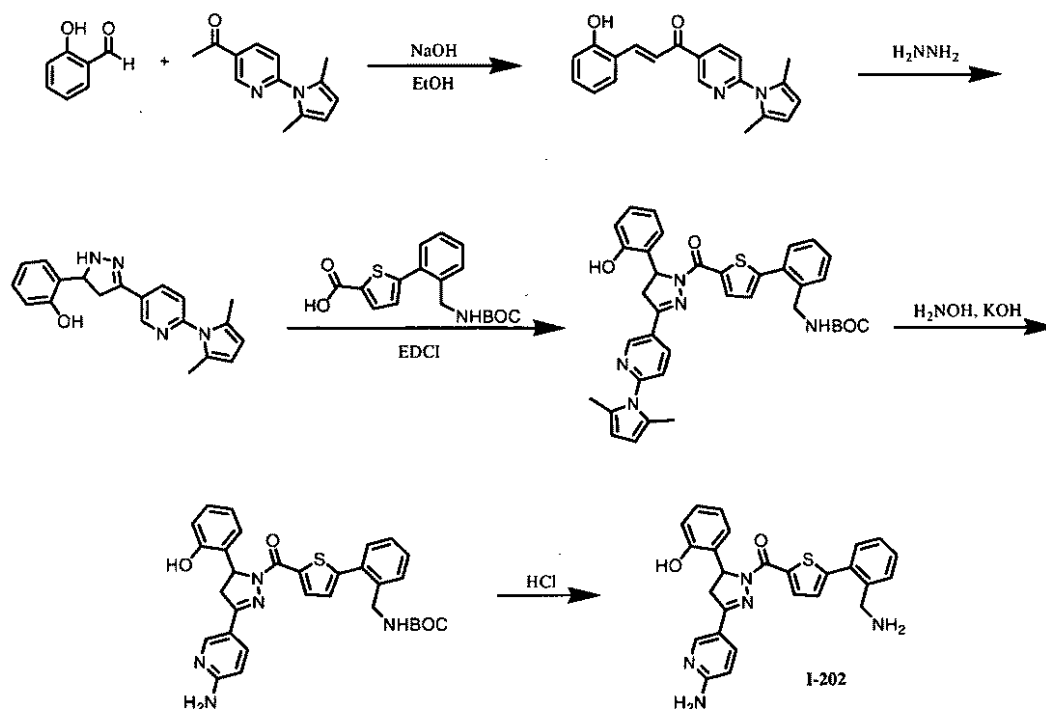
20

【 0 4 0 4 】

実施例 14 : 2 - [ 1 - ( { 5 - [ 2 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 2 - チエニル } カルボニル ) - 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ] フェノール ( I - 202 )

【 0 4 0 5 】

【 化 40 - 1 】



30

40

【 0 4 0 6 】

工程 1 : ( 2 E ) - 1 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジ

50

### ン - 3 - イル] - 3 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

激しく攪拌した 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドの 2 . 5 N NaOH ( 2 . 2 mL ) 溶液に、0 で、1 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] エタノン ( Scott ら , Org . Proc . Res . And Dev . , 8 : 587 ( 2004 ) に記載のものと同様の方法によって調製 ) ( 0 . 58 g、2 . 7 mmol ) を含有する EtOH ( 2 mL ) を添加した。反応混合物を攪拌し、rt まで昇温させ、昇温したらさらに 1 mL の EtOH を添加した。混合物は暗赤色に変わり、25 h 攪拌した。1 M HCl の添加によって反応液を中和し、混合物を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、( 2 E ) - 1 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H -

10

#### 【 0 4 0 7 】

### 工程 2 : 2 - { 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノールの合成

( 2 E ) - 1 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 3 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ( 0 . 31 g、0 . 97 mmol ) の EtOH ( 8 . 5 mL ) 懸濁液に、ヒドラジン水和物 ( 65 % 溶液、0 . 146 mL、1 . 95 mmol ) を添加した。15 min 攪拌後、反応混合物を濃縮すると、2 - { 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノールが黄色固形物として得られた ( 0 . 32 g、99 % )。LCMS : ( FA ) ES + 333 . 2 ( M + 1 )

20

#### 【 0 4 0 8 】

### 工程 3 : [ 2 - ( 5 - { [ 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] - カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチルの合成

2 - { 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( 0 . 14 g、0 . 41 mmol )、5 - ( 2 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 13 g、0 . 39 mmol ) および EDCI ( 0 . 11 g、0 . 59 mmol ) の DCM ( 4 mL ) 溶液を窒素雰囲気下で 3 h 攪拌した。水の添加によって反応液をクエンチした。有機系の液と水性の液に分離し、続いて、水性の液を EtOAc で抽出した。有機系の液を合わせ、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、[ 2 - ( 5 - { [ 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチルが白色固形物として得られた ( 0 . 14 g、55 % )。LCMS : ( FA ) ES + 648 . 3 ( M + 1 )。

30

40

#### 【 0 4 0 9 】

### 工程 4 : [ 2 - ( 5 - { [ 3 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチルの合成

還流冷却器を取り付けた丸底フラスコ内の [ 2 - ( 5 - { [ 3 - [ 6 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロル - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } - 2 - チエニル ) ベンジル ] カルバミン酸 tert - ブチル ( 0 . 09 g、0 . 14 mmol ) を含有する EtOH ( 1 . 7 mL ) と水 ( 0 . 75 mL ) の溶液に、ヒドロキシ 1 アミン塩酸塩 ( 0 . 5

50



8 g、8.3 mmol)と水酸化カリウム(0.31 g、5.6 mmol)を添加した。この混合物を110℃まで加熱し、5 h 激しく撹拌した。次いで、反応液をrtまで冷却し、水で希釈した。水性の液をEtOAcで抽出した。有機系の液を合わせ、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、[2-(5-{[3-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチルが白色固形物として得られた(0.04 g、48%)。LCMS: (FA) ES+ 570.6 (M+1)。

【0410】

工程5: 2-[1-(5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール(I-202)の合成

濃HCl(0.1 mL)を、[2-(5-{[3-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-1-イル]カルボニル}-2-チエニル)ベンジル]カルバミン酸tert-ブチル(0.03 g、0.058 mmol)のMeOH(1 mL)溶液にrtで添加した。得られた溶液をrtで4 h 撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮すると、2-[1-(5-[2-(アミノメチル)フェニル]-2-チエニル)カルボニル]-3-(6-アミノピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル]フェノール(I-202)のHCl塩(0.03 g、100%)が白色固形物として得られた。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz、d<sub>6</sub>-DMSO): 9.80(s, 1H)、8.57(m, 3H)、8.35(d, 1H)、8.25(s, 1H)、8.03(d, 1H)、7.75(d, 1H)、7.50-7.60(m, 3H)、7.30(d, 1H)、7.05-7.10(m, 2H)、6.87-6.90(m, 2H)、6.72(t, 1H)、5.83(dd, 1H)、4.12(d, 2H)、3.80(dd, 1H)、および3.10(dd, 1H)。LCMS: (FA) ES+ 470.3 (M+1)。

【0411】

以下の表の化合物を適切な出発材料から、実施例14のものと同様の方法で調製した。

【0412】

【化40-2】

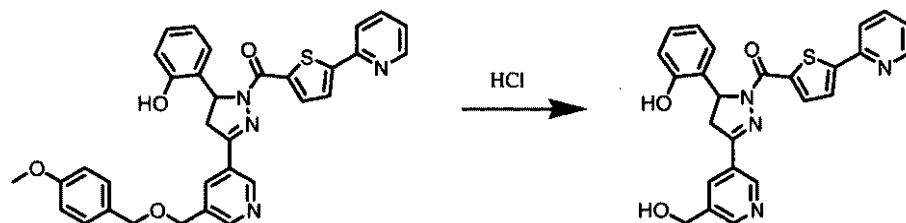
I-296	LCMS: (FA) ES+ 442.2, ES- 440.3
I-217	LCMS: (FA) ES+ 470.1, ES- 468.1
I-242	LCMS: (FA) ES+ 470.2
I-369	LCMS: (FA) ES+ 520.1
I-282	LCMS: (FA) ES+ 488.2, ES- 486.2

【0413】

実施例15: 2-{3-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-1-[5-ピリジン-2-イル-2-チエニル]カルボニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾル-5-イル}フェノール(I-273)

【0414】

## 【化 4 1】



## 【 0 4 1 5】

2 - { 3 - ( 5 - { [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] メチル } ピリジン - 3 - イル ) - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) カルボニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( 0 . 0 7 0 g 、 0 . 1 2 m m o l ) の Me O H ( 6 m L ) 懸濁液に、H C l を添加した。反応混合物を 6 5 で 6 時間、次いで r t で一晩攪拌した。反応は不完全であり、そのため、混合物を 6 5 でさらに 1 0 時間攪拌し、次いで r t まで冷却し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - { 3 - [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 3 - イル ] - 1 - [ ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 2 - チエニル ) カルボニル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル } フェノール ( I - 2 7 3 ) が得られた。L C M S : ( F A ) E S + 4 5 7 . 4 、 E S - 4 5 5 . 5 。

10

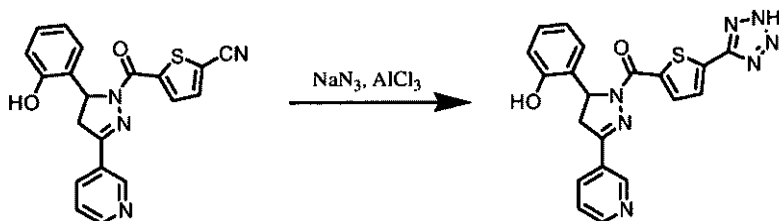
## 【 0 4 1 6】

20

実施例 1 6 : 2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - { [ 5 - ( 2 H - テトラゾル - 5 - イル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( I - 2 2 6 )

## 【 0 4 1 7】

## 【化 4 2】



30

## 【 0 4 1 8】

5 - { [ 5 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 1 - イル ] カルボニル } チオフェン - 2 - カルボニトリル ( 0 . 3 0 0 g 、 0 . 6 0 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 溶液に、アジ化ナトリウム ( 0 . 1 2 0 g 、 1 . 8 0 m m o l ) と三塩化アルミニウム ( 0 . 2 4 0 g 、 1 . 8 0 m m o l ) を添加した。反応混合物を 1 0 0 で一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、2 - ( 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 - { [ 5 - ( 2 H - テトラゾル - 5 - イル ) - 2 - チエニル ] カルボニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾル - 5 - イル ) フェノール ( I - 2 2 6 ) が得られた。L C M S : ( F A ) E S + 4 3 6 、 E S - 4 3 4 。

40

## 【 0 4 1 9】

実施例 1 7 : R a f キナーゼ酵素の発現および精製

酵素的に活性な野生型 B - R a f を U p s t a t e ( カタログ番号 1 4 - 5 3 0 ) から購入した。

## 【 0 4 2 0】

酵素的に活性な変異型 B - R a f ( V 5 9 9 E ) を所内で精製した。

## 【 0 4 2 1】

酵素的に活性な C - R a f を U p s t a t e ( カタログ番号 1 4 - 3 5 2 ) から購入し

50

た。

【0422】

実施例18：Rafキナーゼ酵素アッセイ

B-Raf Flash Plate (登録商標)アッセイ

50mM HEPES (pH7.5)、0.025%Brij 35、10mM DTT、20nM B-Raf (V599Eまたは野生型)を含む酵素ミックス(15μL)を、アッセイプレートのウェルに添加し、20分間インキュベートした。次いで、50mM HEPES (pH7.5)、0.025%Brij 35、10mM MnCl<sub>2</sub>、2μM Peptide 118 (Biotin-DRGFPRARYRARTTNYN SSRSRFYSGFNSRPRGRVYRGRARATSWYSPY-NH<sub>2</sub>、New England Peptide)、1μM ATP、0.2mg/mL BSA、<sup>3</sup>P ATP 0.5μCi / 反応を含む基質ミックス(15μL)を添加した。反応混合物中の試薬の最終濃度は、50mM HEPES (pH7.5)、0.025%Brij 35、5mM DTT、5mM MnCl<sub>2</sub>、1μM Peptide 118、0.5μM ATP、0.1mg/mL BSA、10nM B-Raf 野生型、および <sup>3</sup>P ATP 0.5μCi / 反応とした。反応混合物をRafキナーゼインヒビターとともに、またはなしで180分間インキュベートし、次いで200mM EDTAの添加によって停止させた。停止させた反応混合物(25μL)をFlash Plate (商標) (Perkin Elmer)に移し、2時間インキュベートした。ウェルを0.02% Tween-20で3回洗浄した。Leadseekerにおいてプレートの読み取りを行なった。

10

20

【0423】

化合物I-1~I-246、I-248~I-253、I-255~I-302、I-304~I-334、I-336~I-341、I-343~I-391、I-424、およびI-425を、このアッセイにおいて試験した。化合物I-2、I-4、I-6、I-7、I-8、I-11、I-13、I-14、I-17、I-18、I-19、I-20、I-21、I-24、I-28、I-29、I-30、I-31、I-32、I-33、I-34、I-35、I-36、I-39、I-42、I-43、I-44、I-45、I-49、I-50、I-51、I-53、I-56、I-58、I-60、I-61、I-62、I-63、I-64、I-65、I-67、I-68、I-69、I-73、I-74、I-76、I-79、I-80、I-82、I-83、I-85、I-86、I-89、I-90、I-91、I-92、I-99、I-100、I-101、I-102、I-103、I-104、I-105、I-106、I-107、I-108、I-109、I-110、I-111、I-112、I-113、I-114、I-116、I-120、I-125、I-127、I-128、I-129、I-130、I-132、I-134、I-135、I-136、I-138、I-139、I-140、I-146、I-148、I-149、I-153、I-156、I-160、I-161、I-162、I-163、I-164、I-166、I-167、I-169、I-170、I-173、I-174、I-175、I-176、I-177、I-180、I-181、I-182、I-184、I-186、I-189、I-193、I-194、I-195、I-196、I-197、I-198、I-201、I-202、I-203、I-207、I-208、I-214、I-216、I-217、I-221、I-222、I-223、I-226、I-227、I-229、I-231、I-232、I-237、I-241、I-243、I-244、I-246、I-250、I-251、I-252、I-255、I-257、I-260、I-262、I-268、I-271、I-273、I-274、I-276、I-277、I-279、I-280、I-281、I-282、I-283、I-290、I-292、I-294、I-296、I-306、I-307、I-308、I-312、I-313、I-314、I-316、I-317、I-318、I-320、I-321、I-322、I-325、I-326、I-327、I-329、I-330、I-340、I-344、

30

40

50

I - 347、I - 350、I - 352、I - 355、I - 356、I - 357、I - 359、I - 361、I - 365、I - 366、I - 368、I - 369、I - 370、I - 371、I - 372、I - 377、I - 378、I - 379、I - 380、I - 381、I - 389、I - 390、I - 424、およびI - 425は、このアッセイで100 nM以下の $IC_{50}$ 値を示した。

#### 【0424】

化合物I - 3、I - 5、I - 10、I - 12、I - 16、I - 22、I - 23、I - 27、I - 37、I - 40、I - 47、I - 48、I - 52、I - 54、I - 57、I - 66、I - 70、I - 72、I - 78、I - 81、I - 84、I - 87、I - 93、I - 94、I - 95、I - 96、I - 97、I - 115、I - 118、I - 121、I - 123、I - 133、I - 137、I - 144、I - 145、I - 147、I - 150、I - 151、I - 154、I - 155、I - 158、I - 165、I - 168、I - 172、I - 179、I - 183、I - 185、I - 190、I - 191、I - 200、I - 205、I - 209、I - 211、I - 213、I - 215、I - 220、I - 228、I - 230、I - 233、I - 234、I - 235、I - 242、I - 245、I - 259、I - 266、I - 269、I - 278、I - 286、I - 291、I - 301、I - 309、I - 311、I - 328、I - 332、I - 334、I - 339、I - 349、I - 353、I - 354、I - 358、I - 367、I - 373、I - 382、およびI - 388は、このアッセイで100 nMより大きく1  $\mu$ M未満の $IC_{50}$ 値を示した。

10

20

#### 【0425】

化合物I - 15、I - 25、I - 46、I - 75、I - 77、I - 88、I - 98、I - 117、I - 119、I - 124、I - 126、I - 142、I - 152、I - 212、I - 218、I - 219、I - 224、I - 225、I - 236、I - 238、I - 240、I - 248、I - 249、I - 253、I - 256、I - 258、I - 261、I - 263、I - 264、I - 265、I - 267、I - 270、I - 272、I - 284、I - 285、I - 287、I - 288、I - 289、I - 295、I - 297、I - 298、I - 299、I - 300、I - 304、I - 305、I - 310、I - 315、I - 319、I - 323、I - 331、I - 333、I - 336、I - 337、I - 338、I - 341、I - 343、I - 348、I - 351、I - 360、I - 362、I - 364、I - 374、I - 376、I - 383、I - 384、I - 385、I - 386、I - 387、およびI - 391は、このアッセイで1  $\mu$ Mより大きく10  $\mu$ M以下の $IC_{50}$ 値を示した。

30

#### 【0426】

##### C - R a f   F l a s h   P l a t e ( 登 録 商 標 ) ア ッ セ イ

50 mM HEPES (pH 7.5)、0.025% Brij 35、10 mM DTT、20 nM C - R a f (野生型)を含む酵素ミックス(15  $\mu$ L)をアッセイプレートのウェルに添加し、20分間インキュベートする。次いで、50 mM HEPES (pH 7.5)、0.025% Brij 35、10 mM  $MnCl_2$ 、4  $\mu$ M Peptide 118、1  $\mu$ M ATP、0.1 mg/mL BSA、 $^3^3P$  ATP 0.5  $\mu$ Ci / 反応を含む基質ミックス(15  $\mu$ L)を添加する。反応混合物中の試薬の最終濃度は、50 mM HEPES (pH 7.5)、0.025% Brij 35、5 mM DTT、5 mM  $MnCl_2$ 、2  $\mu$ M Peptide 118、1.0  $\mu$ M ATP、0.1 mg/mL BSA、10 nM C - R a f 野生型、および $^3^3P$  ATP 0.5  $\mu$ Ci / 反応とする。反応混合物を40分間インキュベートし、次いで、50  $\mu$ Lの100 mM EDTAの添加によって停止させる。停止させた反応混合物(25  $\mu$ L)をFlash Plate (商標) (Perkin Elmer)に移し、2時間インキュベートする。ウェルを0.02% Tween - 20で3回洗浄する。Leadseekerにおいてプレートの読み取りを行なう。

40

#### 【0427】

##### 実施例 19 : R a f キ ナ ー ゼ 細 胞 ア ッ セ イ

50

### ホスホ - E R K    E L I S A アッセイ

完全細胞系における R a f キナーゼ活性の阻害は、R a f キナーゼ基質のリン酸化の低減を測定することにより評価され得る。任意の既知の R a f キナーゼ基質を用いて、完全細胞系における R a f キナーゼ活性の阻害が測定され得る。

#### 【 0 4 2 8 】

具体的な一例において、A 3 7 5 細胞を 9 6 ウェル細胞培養プレート (  $12 \times 10^3$  細胞 /  $100 \mu\text{L}$  / ウェル ) に播種し、37 で一晩インキュベートした。培地を除去し、細胞を R a f キナーゼインヒビターとともに 37 で 3 時間インキュベートした。培地を除去しなかったものは、細胞を 4 % パラホルムアルデヒドで室温にて 1 5 分間固定した。

#### 【 0 4 2 9 】

メタノールを 2 0 m i n 添加した。細胞を取り出し、1 0 % ヒツジ血清と 1 % B S A を含有する P B S で一晩 4 にてブロックした。細胞を抗 p 4 4 / 4 2 M A P K 抗体 ( 1 : 1 0 0 、 C e l l   S i g n a l i n g   T e c h n o l o g i e s 、 # 9 1 0 1 L ) (  $20 \mu\text{L}$  / ウェル ) とともに、4 で一晩インキュベートした。P B S で 3 回洗浄後、細胞を、ロバ由来の抗ウサギホースラディッシュペルオキシダーゼ結合抗体 ( 1 : 1 0 0 、 A m e r s h a m   B i o s c i e n c e   # N A 9 3 4 V ) で 1 時間、室温にて染色した。細胞を 0 . 5 % T w e e n - 2 0 含有 P B S で 3 回、および P B S で 2 回洗浄した。3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン ( T M B ) 液状基質系 ( S i g m a 、 # T 8 6 6 5 ) (  $50 \mu\text{L}$  / ウェル ) を添加し、細胞を 3 0 ~ 4 5 分間室温でインキュベートした。6 5 0 n m での光学濃度の読み取りを行なった。次いで、細胞を P B S で 3 ~ 5 回洗浄した。着色溶液を除去した。各ウェル内のタンパク質含量の結果を、B C A タンパク質アッセイキット ( P i e r c e ) を用いて標準化した。選択した表 1 の化合物をこのアッセイで試験した。

#### 【 0 4 3 0 】

### 実施例 2 0 : 抗増殖アッセイ

#### W S T アッセイ

3 7 5 細胞 ( 4 0 0 0 ) を含む  $100 \mu\text{L}$  の 1 % F B S - D M E M を、9 6 ウェル細胞培養プレートのウェル内に播種し、37 で一晩インキュベートした。試験化合物を該ウェルに加え、プレートを 37 で 4 8 時間インキュベートした。試験化合物の溶液を添加し ( 1 % F B S   D M E M 中  $100 \mu\text{L}$  / ウェル ) 、プレートを 37 で 4 8 時間インキュベートした。W S T - 1 試薬 ( R o c h e   # 1 6 4 4 8 0 7 、  $10 \mu\text{L}$  ) を各ウェルに添加し、製造業者の指示どおりに 37 で 4 時間インキュベートした。各ウェルについて、4 5 0 n m および 6 0 0 n m での光学濃度の読み取りを行なった。培地のみを含むウェルを対照として使用した。選択した表 1 の化合物をこのアッセイで試験した。

#### 【 0 4 3 1 】

### 実施例 2 1 : インビボアッセイ

#### インビボ腫瘍有効性モデル

R a f キナーゼインヒビターを、標準的な異種移植片腫瘍モデルにおいて、腫瘍の成長を阻害する能力について試験する。

#### 【 0 4 3 2 】

例えば、H C T - 1 1 6 細胞 (  $1 \times 10^6$  ) を含む  $100 \mu\text{L}$  のリン酸緩衝生理食塩水を、雌 C D - 1 ノードマウス ( 5 ~ 8 週齢、C h a r l e s   R i v e r ) の右背側側腹部の皮下腔内に、2 3 - ゲージニードルを用いて無菌的に注射する。接種後、第 7 日目を起点とし、腫瘍を週 2 回、副尺付きカリパスを用いて測定する。腫瘍体積は、標準的な手順を用いて計算する (  $0.5 \times \text{長さ} \times \text{幅}^2$  ) 。腫瘍がおおよそ  $200 \text{mm}^3$  の体積に達したら、マウスの尾静脈に試験化合物 (  $100 \mu\text{L}$  ) を種々の用量およびスケジュールで i . v . 注射する。対照群にはすべて、ビヒクルを単独で与える。腫瘍の大きさおよび体重を週 2 回測定し、対照の腫瘍がおおよそ  $2000 \text{mm}^3$  に達したとき、試験を終了する。黒色腫 ( A 3 7 5 または A 2 0 5 8 細胞 ) 、結腸 ( H T - 2 9 または H C T - 1 1 6 細胞 ) 、および肺 ( H 4 6 0 細胞 ) 腫瘍モデルについても、同様の手順に従う。

10

20

30

40

50

## 【 0 4 3 3 】

前述の本発明は、明確性と理解の目的のためにいくぶん詳細に記載したが、これらの特定の実施形態は例示であって制限するものでないといみなされたい。本開示を読むことで、当業者には、具体的な実施形態ではなく添付の特許請求の範囲に規定される本発明の真の範囲から逸脱することなく形態および詳細において種々の変更がなされ得ることが認識されよう。

## 【 0 4 3 4 】

本明細書で言及した特許および科学文献は、当業者に利用可能な知識を確立する。特に規定のない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般的に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または均等な方法および材料が、本発明の実施および試験において使用され得るが、好適な方法および材料は以下に記載するものである。本明細書で挙げた発行特許、特許出願および参考文献は、引用により、各々が、引用によりあたかも具体的に個々に示されて組み込まれるいるかのごとく同程度に本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、定義を示した本開示に支配される。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2007/026034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. C07D401/04 C07D409/14 C07D413/14 A61P35/00 A61K31/4155

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/079973 A (MERCK & CO INC [US]; BRESLIN MICHAEL J [US]; COLEMAN PAUL J [US]; COX) 2 October 2003 (2003-10-02) page 12, Formula II; page 16	1-34
A	WO 2006/007496 A (MERCK & CO INC [US]; COLEMAN PAUL J [US]; COX CHRISTOPHER D [US]; FRAL) 19 January 2006 (2006-01-19) claim 1	1-34

☐ 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 2008

Date of mailing of the international search report

04/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL-2280 HV Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 661 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, Bart

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/026034

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 32-34 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/026034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03079973 A	02-10-2003	AU 2003249597 A1	08-10-2003
		CA 2478068 A1	02-10-2003
		EP 1492487 A2	05-01-2005
		JP 2005526091 T	02-09-2005
WO 2006007496 A	19-01-2006	AU 2005262378 A1	19-01-2006
		CA 2571572 A1	19-01-2006
		CN 1980662 A	13-06-2007
		EP 1773326 A2	18-04-2007
		JP 2008505089 T	21-02-2008
		US 2008027058 A1	31-01-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 D 407/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 407/14	
<b>C 0 7 D 413/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/14	
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>A 6 1 K 31/506 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

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

- (72)発明者 アダムス , ルース エス .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5 , メドフォード , サビン ストリート 5 7
- (72)発明者 ダフィー , マシュー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4 , サマービル , レイモンド アベニュー 3  
8 - ビー
- (72)発明者 ゴールド , アレクサンドラ イー .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , フェアモント ストリート  
2 3 アール
- (72)発明者 グリーンスパン , ポール ディー .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0 , アクトン , オーバールック ドライブ 8
- (72)発明者 クルカーニ , ビーマシャンカー エー .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 0 , ニュートン , ノース ストリート 1 3 2  
, ナンバー 4
- (72)発明者 ボス , トリシア ジェイ .  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5 , メドフォード , ウォバーン ストリート  
2 0 3

F ターム(参考) 4C063 AA05 BB01 BB02 BB04 BB09 CC22 CC25 CC29 CC42 CC51  
CC52 CC62 CC75 CC76 CC81 CC82 CC92 DD12 DD22 DD51  
DD62 EE01  
4C086 AA01 AA03 BC01 BC36 BC38 BC42 BC48 BC50 BC60 BC67  
BC70 BC73 BC82 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01  
MA04 NA14 ZB26 ZC20