

(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2007-535565

(P2007-535565A)

(43) 公表日 平成19年12月6日(2007.12.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12 CSP	4C063
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C084
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	4C086
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/4439	
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 190 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-511073 (P2007-511073)
 (86) (22) 出願日 平成17年5月2日 (2005.5.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年12月29日 (2006.12.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/015106
 (87) 国際公開番号 W02005/110994
 (87) 国際公開日 平成17年11月24日 (2005.11.24)
 (31) 優先権主張番号 60/566, 445
 (32) 優先日 平成16年4月30日 (2004.4.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505318961
 バイエル ファーマシューティカルス コーポレーション
 BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION
 アメリカ合衆国コネチカット州06516-4175、ウエストヘイブン、モルガンレーン400
 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516-4175 U. S. A.
 (74) 代理人 100104639
 弁理士 早坂 巧

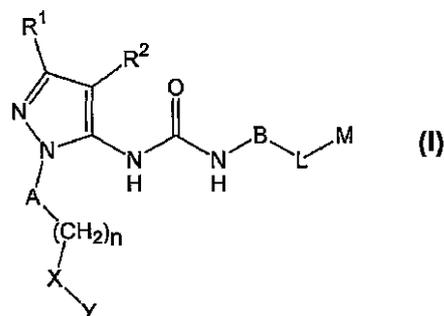
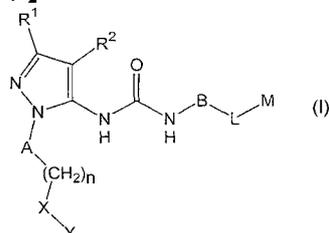
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌の治療に有用な置換ピラゾリル尿素誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式(1)

【化1】



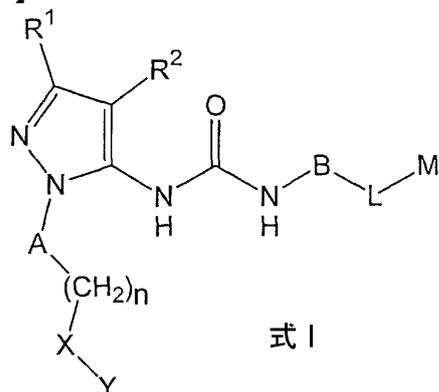
の化合物、それらを含む薬剤組成物、及び式(1)の化合物を用いる癌の治療方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

〔式中、

R¹及びR²は、独立して：

20

(a) 水素；

(b) ヒドロキシ若しくはフルオロの1つ以上で置換されていてよい(C₁~C₅)アルキル；又は

(c) ハロゲンであり；

Aは、独立して(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₅)アルコキシ、(C₁~C₅)ハロアルキル、(C₁~C₅)ハロアルコキシ又はハロゲンである1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル、ピリジン又はピリミジンである；Bは、独立して(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₅)アルコキシ、(C₁~C₅)ハロアルキル、(C₁~C₅)ハロアルコキシ又はハロゲンである1~4個の置換基で置換されていてよいフェニレン又はナフチレンであり；Lは、-O-、-S-又はCH₂-である架橋基であり、

30

Mは、独立して：

(1) (C₁~C₅)アルキル；(2) (C₁~C₅)ハロアルキル；(3) -O-R³；(4) -NR³R⁴；

(5) ハロゲン；

(6) -C(O)NR³R⁴；

(7) シアノ；

(8) C(O)R³；(9) -C-C-R³又は

40

(10) ニトロ

である1~3個の置換基で置換されていてよいフェニル、ピリジン又はピリミジンであり；

nは0又は1であり、並びに

Xは：

(1) -O-；

(2) -SO₂-；(3) -NR⁵-；(4) -NR⁵-SO₂-；(5) -N(SO₂NR⁷R⁸)-；

50

- (6) $-SO_2-NR^5-$;
 (7) $-NR^5-C(O)-$;
 (8) $-C(O)-NR^5-$;
 (9) $-C(O)-$ 又は
 (10) 単結合であり ;

Yは、1又は2個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル部分であり、式中、各Z基は、独立して :

- (1) $-OR^6$;
 (2) $-O-C(O)-R^6$;
 (3) $-NR^7R^8$;
 (4) $-SO_2-(C_1 \sim C_5)$ アルキル ;
 (5) $-C(O)-O-R^6$;
 (6) $-NH-C(O)-R^6$;
 (7) $-C(O)-NR^7R^8$ 又は

10

(8) $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン若しくはオキソから選択される1~3個の置換基で置換されていてよい、N、O若しくはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5~7個の環原子よりなる単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環 ;
 から選択され、

ただし、nが0であり、Xが、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 又は単結合であるとき、Zは、モルホリン、ピペリジン、イミダゾール又はテトラゾールでなく ; さらに、nが0でありXが単結合であるとき、Zは $-NR^7R^8$ でなく ;

20

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであり ; 並びに

R^7 及び R^8 は、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであり ; 又は NR^7R^8 基が、炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよい5~7個の環原子を有する単環式の飽和複素環を形成しており、前記 $-NR^7R^8$ 基内の窒素原子に加え、その他の環原子の0~2個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。)の化合物、又はその塩、立体異性体、代謝産物若しくはプロドラッグ。

30

【請求項2】

式中、 R^1 が $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであり、 R^2 が水素である、請求項1に記載の化合物

【請求項3】

式中、 R^1 が、tert-ブチル、イソプロピル又はシクロペンチルであり、 R^2 が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

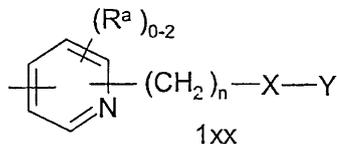
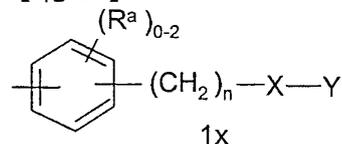
式中、Aが、独立して $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ アルコキシ又はハロゲンである1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル又はピリジンである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項5】

式中、Aが、式1x又は1xx :

【化2】



〔式中、 R^a は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ

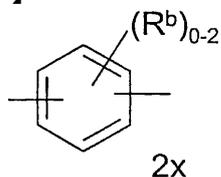
50

、臭素、塩素又はフッ素であり、 n 、 X 及び Y は請求項1に規定のとおりであり、ピラゾール環及び $(CH_2)_n - X - Y$ 基は、 A の隣接する環炭素に結合しているのではなく、これらを分離する1又は2個の環炭素有する。)なる構造である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

式中、 B が、1～2個のハロゲン原子で置換されているフェニレンであり、式2x

【化3】



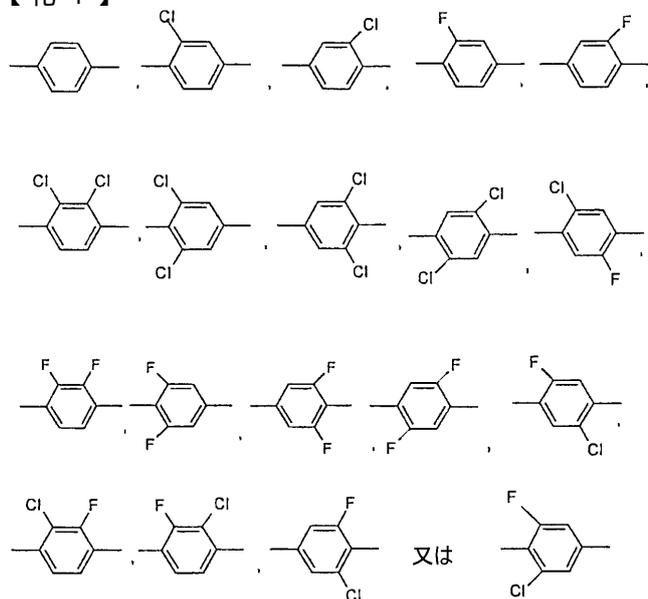
10

〔式中、 R^b は、フッ素又は塩素であり、尿素基と架橋基は、 B の隣接する環炭素に結合しているのではなく、これらを分離する1又は2個の環炭素有する。〕なるものである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

式中、 B が、下記式：

【化4】



30

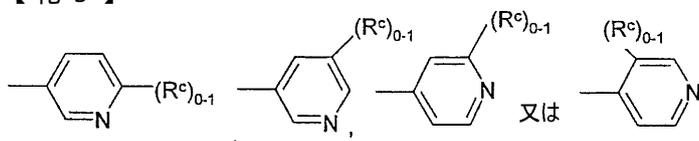
のうちの1つである、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項8】

式中、 M が、下記式：

【化5】



〔式中、 R^c は：

50

- (1) (C₁ ~ C₅) アルキル ;
 (2) (C₁ ~ C₅) ハロアルキル ;
 (3) - O - R³ ;
 (4) - NR³R⁴ ;
 (5) ハロゲン ;
 (6) - C(O)NR³R⁴ ;
 (7) シアノ ;
 (8) C(O)R³ ;
 (9) - C C - R³ 又は
 (10) ニトロである。] のうちの 1 つである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

式中、X が、- O - ; - NR⁵ - ; - NR⁵ - C(O) - ; - C(O) - NR⁵ - 又は単結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

式中、Y は、- OR⁶ ; - NR⁷R⁸ ; - NH - C(O) - R⁶ 又は C(O) - NR⁷R⁸ から選択される 1 個の Z 基で置換された直鎖又は分枝鎖の C₁ ~ C₄ アルキル部分である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式中、Y は、メチレン、エチレン、n - プロピレン又は n - ブチレンである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

式中、R³、R⁴、R⁵ 及び R⁶ が、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

式中、Z が - NR⁷R⁸ であり、各々炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよいピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン及びホモピペラジンから選択される単環式の飽和複素環基の形態である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

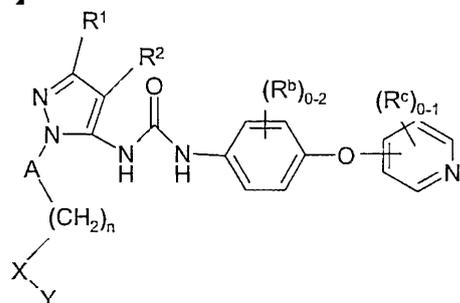
式中、R⁷ 及び R⁸ が、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

式 I I

【化 6】



II

40

[式中、

R^b は、フッ素又は塩素であり ;

R¹ 及び R² は、独立して :

- (a) 水素 ;
 (b) 1 個以上のヒドロキシ又はフルオロで置換されていてよい (C₁ ~ C₅) アルキル ; 又は

50

(c) ハロゲンであり、

R^6 は： $(C_1 \sim C_5)$ アルキル； $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル； $-O-R^3$ ； $-NR^3R^4$ ；ハロゲン； $-C(O)NR^3R^4$ ；シアノ； $C(O)R^3$ ； $-C-C-R^3$ 又はニトロであり；

Aは、独立して $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルコキシ又はハロゲンである1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル、ピリジン又はピリミジンであり；

Yは、1又は2個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル部分であり、式中、各Z基は、独立して：

(1) $-OR^6$ ；

(2) $-O-C(O)-R^6$ ；

(3) $-NR^7R^8$ ；

(4) $-SO_2-(C_1 \sim C_5)$ アルキル；

(5) $-C(O)-O-R^6$ ；

(6) $-NH-C(O)-R^6$ ；

(7) $-C(O)-NR^7R^8$ ；又は

(8) $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン若しくはオキソから選択される1～3個の置換基で置換されていてよい、N、O若しくはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～7個の環原子よりなる単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環；

から選択され、

ただし、nが0であり、Xが、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 又は単結合であるとき、Zは、モルホリン、ピペリジン、イミダゾール又はテトラゾールでなく；

さらに、nが0であり、Xが単結合であるとき、Zは $-NR^7R^8$ でなく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであり；

R^7 及び R^8 は、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであり；又は NR^7R^8 基が、炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよい、5～7個の環原子を有する単環式の飽和複素環を形成しており、前記分子の残余に結合した窒素原子に加え、その他の環原子の0～2個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。)の化合物、又はその塩、立体異性体、代謝産物若しくはプロドラッグ、

【請求項16】

式中、 R^1 が $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであり、 R^2 が水素である、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

式中、 R^1 が、tert-ブチル、イソプロピル又はシクロペンチルであり、 R^2 が水素である、請求項15に記載の化合物。

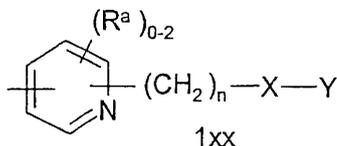
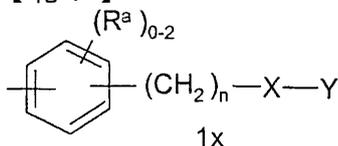
【請求項18】

式中、Aが、独立して $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ アルコキシ又はハロゲンである1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル又はピリジンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項19】

式中、Aが、式1x又は1xx：

【化7】



10

20

30

40

50

〔式中、 R^a は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、臭素、塩素又はフッ素であり、 n 、 X 及び Y は請求項1に規定のとおりであり、ピラゾール環及び $(CH_2)_n - X - Y$ 基は、 A の隣接する環炭素に結合しているのではない。〕なる構造である、請求項15に記載の化合物。

【請求項20】

Y が、 $-OR^6$ ； $-NR^7R^8$ ； $-NH-C(O)-R^6$ 又は $C(O)-NR^7R^8$ から選択される1個の Z 基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_4$ アルキル部分である、請求項15に記載の化合物。

【請求項21】

Y が、メチレン、エチレン、 n -プロピレン又は n -ブチレンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項22】

式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項23】

式中、 Z が $-NR^7R^8$ であり、各々炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよいピロリジン、ペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン及びホモピペラジンから選択される単環式の飽和複素環基の形態である、請求項15に記載の化合物。

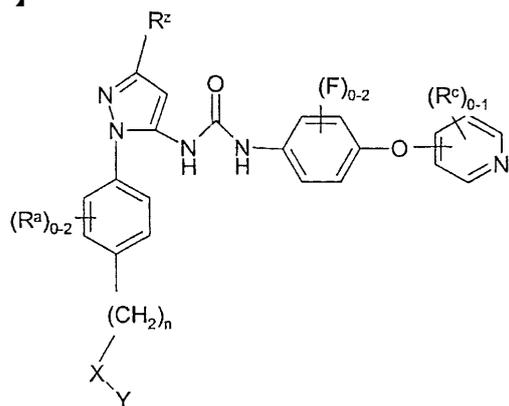
【請求項24】

式中、 R^7 及び R^8 が、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよい、メチル、エチル、プロピル又はブチルから選択される、請求項15に記載の化合物。

【請求項25】

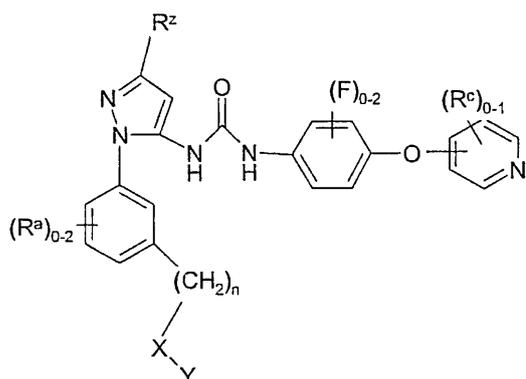
式III又はIV：

【化8】



III

30



IV

40

50

〔式中、

R^a は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、臭素、塩素又はフッ素であり；

R^c は、($C_1 \sim C_5$)アルキル；($C_1 \sim C_5$)ハロアルキル； $-O-R^3$ ； $-NR^3R^4$ ；ハロゲン； $-C(O)NR^3R^4$ ；シアノ； $C(O)R^3$ ； $-C-C-R^3$ ；又はニトロから選択され；及び

R^2 は、tert-ブチル、イソプロピル又はシクロペンチルであり；

nは0又は1であり、並びに

Xは、 $-O-$ ； $-SO_2-$ ； $-NR_5-$ ； $-NR_5-SO_2-$ ； $-N(SO_2NR^7R^8)-$ ； $-SO_2-NR^5-$ ； $-NR^5-C(O)-$ ； $-C(O)-NR^5-$ ； $-C(O)-$ ；又は単結合であり；

Yは、1又は2個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル部分であり、式中、各Z基は、独立して：

(1) $-OR^6$ ；

(2) $-O-C(O)-R^6$ ；

(3) $-NR^7R^8$ ；

(4) $-SO_2-(C_1 \sim C_5)$ アルキル；

(5) $-C(O)-O-R^6$ ；

(6) $-NH-C(O)-R^6$ ；

(7) $-C(O)-NR^7R^8$ ；又は

(8) ($C_1 \sim C_5$)アルキル、($C_1 \sim C_5$)ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン若しくはオキソから選択される1～3個の置換基で置換されていてよい、N、O若しくはSである少なくとも1個のヘテロ原子を含む5～7個の環原子よりなる単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環；

から選択され、

ただし、nが0であり、Xが、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 又は単結合であるとき、Zは、モルホリン、ペペリジン、イミダゾール又はテトラゾールでなく；

さらに、nが0であり、Xが単結合であるとき、Zは $-NR^7R^8$ でなく；

R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい($C_1 \sim C_5$)アルキルであり；

R^7 及び R^8 は、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい($C_1 \sim C_5$)アルキルであり；又は $-NR^7R^8$ 基が、5～7個の環原子を有する単環式の飽和複素環を形成しており、前記 $-NR^7R^8$ 基に結合した窒素原子に加え、その他の環原子の0～2個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。)の化合物、又はその塩、立体異性体、代謝産物若しくはプロドラッグ。

【請求項26】

式中、Yが、 $-OR^6$ ； $-NR^7R^8$ ； $-NH-C(O)-R^6$ 又は $-C(O)-NR^7R^8$ から選択される1個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_4$ アルキル部分である、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

式中、Yが、メチレン、エチレン、n-プロピレン又はn-ブチレンである、請求項25に記載の化合物。

【請求項28】

式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 が、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである、請求項25に記載の化合物。

【請求項29】

式中、Zが $-NR^7R^8$ であり、各々炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよいピロリジン、ペペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン及びホモピペラジンから選択される単環式の飽和複素環基の形態である、請求項25に記載の化合

10

20

30

40

50

物。

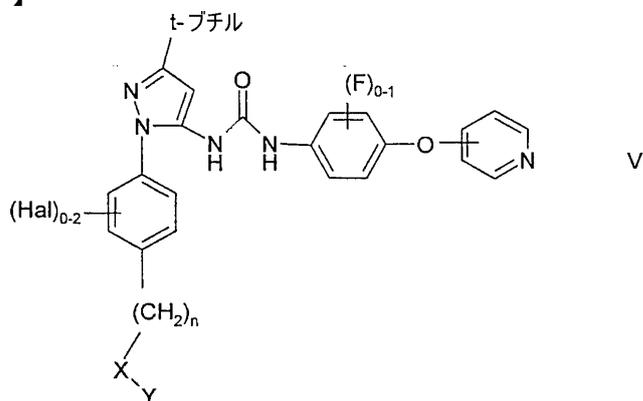
【請求項 30】

式中、 R^7 及び R^8 が、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル若しくはブチルである、請求項 25 に記載の化合物。

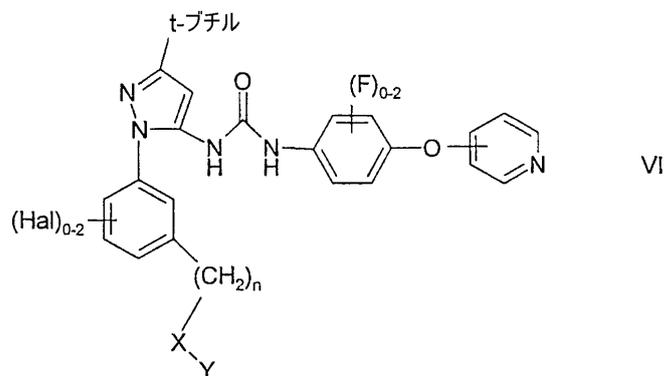
【請求項 31】

式 V 及び VI :

【化 9】



10



20

30

〔式中、

Hal は、臭素、塩素又はフッ素であり；

n は、0 又は 1 であり；

X は、 $-O-$ ； $-NR^5-$ ； $-NR^5-C(O)-$ ； $-C(O)-NR^5-$ 又は単結合であり；及び

Y は、 $-OR^6$ ； $-NR^7R^8$ ； $-NH-C(O)-R^6$ 又は $-C(O)-NR^7R^8$ である 1 個の Z 基で置換されたメチレン、エチレン、n-プロピレン又は n-ブチレンであり、ただし、n が 0 であり、X が単結合であるとき、Z は、 $-NR^7R^8$ でなく、

R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよい、メチル、エチル、プロピル又はブチルから選択され、並びに

R^7 及び R^8 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよい、メチル、エチル、プロピル又はブチルから選択される。〕の化合物、又はその塩、立体異性体、代謝産物若しくはプロドラッグ。

40

【請求項 32】

下記の化合物：

・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H -

50

- ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H -
 ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イ
 ル) オキシ] フェニル } 尿素
 ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル
 } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニ
 ル] 尿素
 ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) フェニ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェ
 ニル] 尿素
 ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1
 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿
 素
 ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フ
 ェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 3
 - メトキシプロパンアミド
 ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル }
 - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル
] 尿素
 ・ 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
 フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) ア
 ミノ] - 2 , 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸
 ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブチル
) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 -
 イルオキシ) フェニル] 尿素
 ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニ
 ル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェ
 ニル] 尿素
 ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [[(ジメチルアミノ) スルホニル] (3 - ヒ
 ドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 -
 (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 ・ N - (1 - { 3 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 3 - tert -
 ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フ
 ェニル] 尿素
 ・ N - { 1 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾー
 ル - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] 尿素
 ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フ
 ェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2
 - メトキシアセトアミド
 ・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル }
 フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ
) フェニル] 尿素
 ・ N - [1 - (4 - { [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) -
 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イル
 オキシ) フェニル] 尿素
 ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フ
 ェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリ
 シンアミド
 ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン
 - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1

10

20

30

40

50

- イル) - N - [(2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル] ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [(2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル] ベンズアミド
 - ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド
 - ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド 10
 - ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
 - ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
 - ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド 20
 - ・ (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸エチルエステル
 - ・ (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸
 - ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 30
 - ・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ N - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセチル] - L - セリン酸メチルエステル
 - ・ N - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセチル] - L - セリン 40
 - ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - { [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ } エチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 50

- ニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 10
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素 20
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 30
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
- ・ 4 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} フェノキシ) ブタン酸ブチルエステル 40
- ・ 4 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] ブタン酸ブチルエステル
- ・ N - { 1 - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル} - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
- ・ 4 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] ブタン酸 50

- ・ 4 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェノキシ) ブタン酸
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 1 - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 1 - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 10
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 20
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 30
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 40
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - メトキシプロパンアミド 50

- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド
- ・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - メトキシアセトアミド
- ・ 2 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル酢酸エステル
- ・ 2 - プロモ - N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセトアミド 10
- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イルアセトアミド
- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イルアセトアミド
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 20
- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 30
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - { (2 - メトキシエチル) アミノ } } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸 40
- ・ 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸
- ・ 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジ 50

ン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [[(ジメチルアミノ) スルホニル] (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

・ N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸

・ 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸

・ 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸

・ 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸

・ N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - メトキシアセトアミド

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル} 尿素

10

20

30

40

50

- ル} - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
- ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル} - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
 - ・ N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} フェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イルアセトアミド
 - ・ N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} フェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド
 - ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [[(ジメチルアミノ) スルホニル] (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル} - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] フェニル} - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - メチル - N - [2 - (メチルスルホニル) エチル] ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル] ベンズアミド
 - ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンズアミド
 - ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド

10

20

30

40

50

- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンズアミド
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド 10
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンズアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド 20
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - メチル - N - [2 - (メチルスルホニル) エチル] ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド 30
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - メトキシエチル) ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - { [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ベンズアミド 40
- ・ N - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } - カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 - (2 - ヒ 50

ドロキシエトキシ)エチル]ベンズアミド

- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) ベンズアミド
- ・ 4 - { [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンゾイル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 10
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ベンズアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド 20
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド
- ・ N - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンズアミド 30
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド 40
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン 50

- 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) ベンズアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ベンズアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド 10
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンスルホンアミド 20
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) - ベンゼンスルホンアミド 30
- ・ 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - メチル N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド 40
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド
- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド 50

- ・ 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ N - { 1 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - フェニル] 尿素
- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2 - メトキシアセトアミド 10
- ・ N - { 1 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
- ・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - メトキシアセトアミド
- ・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 20
- ・ N - [1 - (4 - { [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - [1 - (4 - { [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
- ・ N - [1 - (4 - { [ビス (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- ・ N - [1 - (4 - { [ビス (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 30
- ・ N - [1 - (4 - { [ビス (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
- ・ N₂ - アセチル - N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリシンアミド
- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2 - (1 - メチル 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセトアミド 40
- ・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリシンアミド
- ・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アセトアミド
- ・ N₂ - アセチル - N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] グリシンアミド 50

・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセトアミド

・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

・ N² - アセチル - N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリシニアミド

・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アラニンアミド

・ N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] グリシニアミド

・ N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) アラニンアミド

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (3 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 1 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 1 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) アセトアミド

・ N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アセトアミド

・ N² - アセチル - N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリシニアミド

・ N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2 - メトキシアセトアミド

・ N² - アセチル - N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] グリシニアミド

・ N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - メトキシアセトアミド

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (3 - { [(2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル)

10

20

30

40

50

オキシ]フェニル}尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (メトキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (メトキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) - カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] 酢酸エチルエステル

・ [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] 酢酸

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ 2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - [(2 , 2 - ジメチル 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル] アセトアミド

・ 2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - (2 - メトキシエチル) アセトアミド

・ 2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アセトアミド

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) フェニル

10

20

30

40

50

] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ 2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミド

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 10

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ 2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アセトアミド 20

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

・ N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素。 30

【請求項 3 3】

請求項 1、15、25 又は 31 に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩、プロドラッグ、立体異性体又は代謝産物、及び生理的に許容し得る担体を含む、薬剤組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1、15、25 又は 31 に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩若しくはエステルの治療有効量を、その必要がある哺乳動物に投与することを含む、過剰増殖性障害の治療方法。

【請求項 3 5】

前記過剰増殖性障害が癌である、請求項 3 4 に記載の方法。 40

【請求項 3 6】

前記癌が、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭部及び / 又は頸部、甲状腺、副甲状腺及び / 又はその遠隔転移のものである、請求項 3 4 又は 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記癌が、リンパ腫、肉腫又は白血病である、請求項 3 4 又は 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記乳癌が、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、腺管上皮内癌又は小葉上皮内癌である、請求項 3 6 に記載の方法。 50

【請求項 39】

前記気道癌が小細胞肺癌、非小細胞肺癌、気管支腺腫又は胸膜肺芽腫である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

前記脳の癌が、脳幹の腫瘍、下垂体神経膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫、髄芽腫、脳室上衣細胞腫、神経外胚葉性の又は松果体の腫瘍である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 41】

前記男性生殖器の腫瘍が前立腺癌又は睾丸癌である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 42】

前記女性生殖器の癌が、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣、外陰部のもの、又は子宮の肉腫である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 43】

前記消化管の癌が、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸又は唾液腺のものである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 44】

前記尿路の癌が、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管又は尿道口のものである、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 45】

前記眼の癌が眼内黒色腫又は網膜芽細胞腫である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 46】

前記肝臓癌が肝細胞癌、fibrolamellar変異型を伴う、又は伴わない肝細胞癌、胆管癌又は混合型肝細胞・胆管癌である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 47】

前記皮膚癌が、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色種、メルケル細胞皮膚癌又は非メラノーマ皮膚癌である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 48】

前記頭頸部癌が、喉頭、下咽頭、鼻腔咽頭、口腔咽頭、口唇又は口腔の癌である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 49】

前記リンパ腫が、エイズ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキン病又は中枢神経系のリンパ腫である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 50】

前記肉腫が、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫又は横紋筋肉腫である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 51】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病又はヘアリー細胞白血病である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 52】

請求項 1、15、25又は31に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩若しくはエステルの治療有効量を、その必要がある哺乳動物に投与することを含む、血管新生障害の治療方法。

【請求項 53】

追加の薬剤をさらに含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 54】

追加の抗過剰増殖剤をさらに含む、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記追加の抗過剰増殖剤が、エポチリン又はその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェン又はトポテカンである、請求項 55 に記載の組成物。

【請求項 56】

10

20

30

40

50

前記追加の薬剤が、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメット、アラネスプ、アルグラビン、三酸化二ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、BCG若しくはtice株BCG、ベスタチン、酢酸ベタメサゾン、リン酸ベタメサゾンナトリウム、ベキサロテン、プレオマイシン硫酸塩、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンパス、カベシタピン、カルボプラチン、カゾデックス、セフェゾン、セルモロイキン、セルピジン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソム、デカドロン、リン酸デカドロン、デレストロゲン、デニロイキンディフチトクス、デポ・メドロール、デスロレリン、デクスラゾキサソ、ジエチルスチルベストロール、ダイフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、DW-166HC、エリガード、エリテック、エレンス、エメンド、エピルピシン、エポエチンアルファ、エポジェン、エプタプラチン、エルガミゾール、エストレース、エストラジオール、リン酸塩エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール、エチドロン酸、エトポフォス、エトポシド、ファドロゾール、ファルストン、フィルグラスチム、フィナステリド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオロデオキシウリジン-リン酸、5 - フルオロウラシル (5-FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルメスタン、フォステアピン、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、塩酸グラニセトロン、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリスロ - ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ・チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、インターフェロン、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2 A、インターフェロン - 2 B、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、インターフェロン、インターフェロン - 1 a、インターロイキン - 2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、レボホリナートカルシウム、レボトロイド、レボキシル、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6 - メルカプトプリン、メスナ、メソトレキセート、メトピックス、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、モドレナル、ミオセット、ネダプラチン、ニューラスタ、ニューメガ、ニューボゲン、ニルタミド、ノルパデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチド、塩酸オンダンセトロン、オラブレド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペディアブレド、ペグアスパルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、レピフ、エチドロン酸レニウム - 186、リツキシマブ、ロフェロン - A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソルメドロール、スパルホス酸、幹細胞療法、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム - 89、シントロイド、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン、タキソテール、テセロイキン、テモゾロマイド、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド、チオグアニン、チオテパ、サイロトロピン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオサルファン、トレチノイン、トレキサル、トリメチルメラミン、トリメトレキセート、酢酸トリプトレリン、パモン酸トリプトレリン、UFT、ウリジン、バルルピシン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ピルリジン、ザインカード、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ABI-007、アコルピフェン、アクティミューン、アフィニタック、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、BAY 43-9006、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス、セツキ

10

20

30

40

50

シマブ、クリスナトール、酢酸シプロテロン、デシタピン、DN-101、ドキシソルピシン-MTC、dSLIM、デュタステライド、エドテカリン、エフロルニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミンジヒドロクロライド、ヒストレリンヒドロゲル インプラント、ホルミウム-166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロン、イントロン-PEG、イキサベピロン、スカシガイヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、リブラ、ロナファルニブ、ミプロキシフェン、ミノドロネート、MS-209、リポソーム MTP-P E、MX-6、ナファレリン、ネモルピシン、ネオバスタット、ノラトレキセド、オブリメルセン、オンコ-TCS、オシデム、ポリグルタミン酸パクリタキセル、パミドロロン酸二ナトリウム、PN-401、QS-21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ、13-cis-レチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール、T-138067、タルセバ、タキソプレキシン、チモシン 1、チアゾフリン、チピファーニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、トランスMID-107R、バルスポダール、バプレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ピンフルニン、Z-100、ゾレドロロン酸又はその組合せである、請求項54に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、かかる化合物を含有する医薬組成物並びに過剰増殖性障害及び血管新生障害を治療するための、単独の薬剤としての又は他の活性成分例えば細胞毒療法剤との組合せとしての、この化合物又は組成物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

進行性の腫瘍が $1 \sim 2 \text{ mm}^3$ を超える大きさに成長するのを補助するためには、腫瘍細胞が、線維芽細胞、平滑筋細胞、内皮細胞、細胞外マトリクスタンパク質及び可溶性因子からなる支持構造である機能性の間質を必要とすることが認められている(Folkman, J., *Semin Oncol*, 2002, 29(6 増補版 16), 15-8)。腫瘍は、可溶性増殖因子例えばPDGF及びトランスホーミング増殖因子-(TGF-)などの分泌により、間質組織の形成を誘導し、それらが今度は、宿主細胞例えば線維芽細胞増殖因子(FGF)、上皮増殖因子(EGF)、及び血管内皮増殖因子(VEGF)などによる補完的因子の分泌を刺激する。これらの刺激因子は、新しい血管の形成すなわち血管新生を誘導し、これが酸素と栄養分を腫瘍にもたらして腫瘍が成長するのを可能にし、転移の経路を提供する。間質形成の阻害に向けられた一部の治療法は、組織学的に多種多様な型の上皮性腫瘍の成長を抑制すると考えられている。(George, D. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 増補版 17), 27-33; Shaheen, R.M.ら, *Cancer Res*, 2001, 61(4), 1464-8; Shaheen, R.M.ら, *Cancer Res*, 1999, 59(21), 5412-6)。しかしながら、血管新生過程及び腫瘍進行の複雑な性質及びこれらに関与する増殖因子が多いことから、単一の経路のみを標的とする薬剤は、有効性が限定的であろう。腫瘍が宿主の間質内で血管新生を誘導するために利用する複数の重要なシグナル伝達経路に対する処置を提供することが望ましい。これらとしては、間質形成の強力な刺激因子であるPDGF (Ostman, A.及び CH. Heldin, *Adv Cancer Res*, 2001, 80, 1-38)、線維芽細胞及び内皮細胞の化学誘引物質かつマイトジェンであるFGF、並びに血管新生の強力な調節因子であるVEGFが挙げられる。

30

40

【0003】

PDGFは、間質形成の別の重要な調節因子であり、これは、多くの腫瘍によって傍分泌形式で分泌され、線維芽細胞、平滑筋及び内皮細胞の成長を促進し、間質形成及び血管新生を促進すると考えられている。PDGFは、元々、サル肉腫ウイルスのv-sis癌遺伝子産物として同定された(Heldin, CH.ら, *J Cell Sci* 増補版, 1985, 3, 65-76)。この増殖因子は、一次アミノ酸配列において60%相同性を共有するA鎖又はB鎖と呼ばれる2つのペプチド鎖から構成される。これらの鎖はジスルフィド架橋により、AA、BB又はABホモ-若しくはヘテロ二量体のいずれかで構成される30kDaの成熟タンパク質を形成している。PDGFは、高レベルで血小板中に見られ、内皮細胞及び血管平滑筋

50

細胞によって発現される。また、PDGFの産生は、血管新生が不十分な腫瘍組織に見られるものなどの低酸素条件下で上方調節される(Kourembanas, S.ら, *Kidney Int*, 1997, 51(2), 438-43)。PDGFは、高親和性でPDGF受容体(1106個のアミノ酸の124kDaの高膜貫通型チロシンキナーゼ受容体)に結合する(Heldin, C.H., A. Ostman及びL. Ronnstrand, *Biochim Biophys Acta*, 1998. 1378(1), 79-113)。PDGFRは、そのアミノ酸配列全体において30%相同性及びそのキナーゼドメイン間で64%相同性を有するホモ-又はヘテロ二量体鎖として見出される(Heldin, C.H.ら, *Embo J*, 1988, 7(5), 1387-93)。PDGFRは、分断された(split)キナーゼドメインを有するチロシンキナーゼ受容体ファミリーの1種に属し、VEGFR2(KDR)、VEGFR3(Flt4)、c-Kit、及びFLT3が含まれる。PDGF受容体は、主に、線維芽細胞、平滑筋細胞及び周皮細胞において発現され、より低い含有率でニューロン、腎メサンギウム細胞、ライディッヒ細胞及び中枢神経系のシュワン細胞においても発現される。受容体に結合すると、PDGFは、受容体の二量体化を誘導し、チロシン残基の自己リン酸化及びリン酸転移反応を受け、これによりこの受容体のキナーゼ活性が増大し、SH2タンパク質結合ドメインの活性化により下流のエフェクターの補充が促進される。多くのシグナル伝達分子が、活性化されたPDGFR、例えば、PI-3-キナーゼ、ホスホリパーゼC、src及びGAP(p21-rasのGTPアーゼ活性化タンパク質)と複合体を形成する(Soskic, V.ら, *Biochemistry*, 1999, 38(6), 1757-64)。PDGFは、PI-3-キナーゼの活性化を通じて細胞の運動性及び遊走を誘導するRhoシグナル伝達経路を活性化し、またGAPの活性化を通じて、p21-ras及びMAPKシグナル伝達経路の活性化による有糸分裂誘発を誘導する。

【0004】

成体において、PDGFの主な機能は、創傷治癒を促進し、その速度を増大すること、及び血管ホメオスタシスを維持することであると考えられている(Baker, E.A. 及びD.J. Leaper, *Wound Repair Regen*, 2000. 8(5), 392-8; Yu, J., A. Moon及びH.R. Kim, *Biochem Biophys Res Commun*, 2001. 282(3), 697-700)。PDGFは、血小板に高濃度で見出され、線維芽細胞、平滑筋細胞、好中球及びマクロファージの強力な化学誘引物質である。創傷治癒におけるその役割に加え、PDGFは、血管ホメオスタシスの維持を助けることが知られている。新しい血管の発生中、PDGFは、血管の構造的完全性に必要とされる周皮細胞及び平滑筋細胞を漸増させる。PDGFは、腫瘍の新生血管形成に、同様の役割を果たすと考えられている。血管新生におけるその役割の一部として、PDGFは、間質液圧を制御し、結合組織細胞と細胞外マトリクスとの相互作用の調節を介して血管の透過性を調節する。PDGFR活性の阻害は、間質液圧を低下させて腫瘍内への細胞毒の流入を促進させ、これらの因子の抗腫瘍効果を改善し得る(Pietras, K.ら, *Cancer Res*, 2002. 62(19), 5476-84; Pietras, K.ら, *Cancer Res*, 2001. 61(7), 2929-34)。

【0005】

PDGFは、間質細胞又は腫瘍細胞上のPDGFR受容体のパラクリン刺激又は自己分泌刺激のいずれかを通じて直接に、又は組換えによるこの受容体の増加若しくはこの受容体の活性化によって、腫瘍の成長を促進する。過剰発現されたPDGFは、おそらく間質の形成及び血管新生の誘導に対するPDGFの直接的な効果により、PDGF受容体を発現しない2つの細胞型であるヒトメラノーマ細胞及びケラチン生成細胞を形質転換し得る(Forsberg, K.ら, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(2), 393-7; Skobe, M.及びN. E. Fusenig, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95(3), 1050-5)。腫瘍間質のこのパラクリン刺激はまた、結腸、肺、乳房及び前立腺の癌腫においても観察され(Bhardwaj, B.ら, *Clin Cancer Res*, 1996, 2(4), 773-82; Nakanishi, K.ら, *Mod Pathol*, 1997, 10(4), 341-7; Sundberg, C.ら, *Am J Pathol*, 1997, 151(2), 479-92; Lindmark, G.ら, *Lab Invest*, 1993, 69(6), 682-9; Vignaud, J.M.ら, *Cancer Res*, 1994, 54(20), 5455-63)、この場合、腫瘍はPDGFを発現するが、この受容体は発現しない。腫瘍細胞成長の自己分泌刺激は、そこでは解析された腫瘍の大部分がリガンドPDGFとその受容体の両方を発現するものであるが、グリア芽細胞腫(Fleming, T.P.ら, *Cancer Res*, 1992, 52(16), 455

0-3)、軟組織肉腫(Wang, J., M.D. Coltrera及びA.M. Gown, *Cancer Res*, 1994, 54(2), 560-4)並びに卵巣癌(Henriksen, R.ら, *Cancer Res*, 1993, 53(19), 4550-4)、前立腺癌(Fudge, K., CY. Wang及びM.E. Steams, *Mod Pathol*, 1994, 7(5), 549-54)、膵臓癌(Funa, K.ら, *Cancer Res*, 1990, 50(3), 748-53)及び肺癌(Antoniades, H.N.ら, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(9), 3942-6)において報告されている。この受容体のリガンド非依存性の活性化は、より低い程度にはあるが、慢性骨髄単球性白血病(CMML)に見られ、そこでは染色体の転座事象がEts様転写因子TELとPDGF受容体との融合タンパク質を形成することが報告されている。また、PDGFRにおける突然変異の活性化が、c-Kit活性化が関与していない胃腸の間質の腫瘍において見出されている(Heinrich, M.Cら, *Science*, 2003, 9, 9)。

10

【0006】

ある種のPDGFR阻害剤は、腫瘍間質の発達を妨害し、腫瘍の成長及び転移を抑制すると考えられている。

【0007】

胚発生及びいくつかの血管新生依存性疾患の両方における血管新生及び脈管形成のもう一つの主要な調節因子は、血管内皮増殖因子(VEGF;血管透過性因子、VPFともよばれる)である。VEGFは、RNA選択的スプライシングによりホモ二量体の形態で存在するマイトジェンのアイソフォームのファミリーの一つである。このVEGFアイソフォームは、血管内皮細胞に高度に特異的であることが報告されている(概説は:Farraraら, *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeldら, *FASEB J.* 1999, 13, 9を参照のこと)。

20

【0008】

VEGF発現は、低酸素(Shweikiら, *Nature* 1992, 359, 843)、並びに様々なサイトカイン及び増殖因子(例えば、インターロイキン-1、インターロイキン-6、上皮増殖因子及びトランスホーミング増殖因子など)によって誘導されることが報告されている。これまで、VEGF及びVEGFファミリーのメンバーは、3種類の膜貫通型受容体チロシンキナーゼ(Mustonenら, *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895)、VEGF受容体-1(flt-1(fms様チロシンキナーゼ-1)としても知られる)、VEGFR-2(キナーゼインサートドメイン含有受容体(KDR)としても知られる;KDRのマウスアナログは、胎仔肝キナーゼ-1(flk-1)として知られている)、及びVEGFR-3(flt-4としても知られる)の一つ以上に結合することが報告されている。KDR及びflt-1は、異なるシグナル伝達特性を有することが示されている(Waltenbergerら, *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988); Parkら, *Oncogene* 1995, 10, 135)。こうして、KDRは、無傷の細胞において強いリガンド依存性チロシンリン酸化を受けるが、flt-1は弱い応答を示す。したがって、KDRに対する結合は、完全な範囲に及ぶVEGF媒介性生物学的応答の誘導に不可欠な要件であると考えられている。

30

【0009】

インビボでは、VEGFは、脈管形成に中心的な役割を果たし、血管新生及び血管透過性を誘導する。制御の外れたVEGF発現は、異常な血管新生及び/又は超透過性過程を特徴とする多くの疾患の発症の原因となる。一部の因子によってなされるVEGF媒介性シグナル伝達カスケードの調節は、異常な血管新生及び/又は超透過性過程の制御に有用なモデルを提供し得ると考えられている。

40

【0010】

血管内皮増殖因子(VEGF、VEGF-C、VEGF-D)及びその受容体(VEGFR2、VEGFR3)は、腫瘍血管新生だけでなく、リンパ血管新生にも重要な調節因子である。VEGF、VEGF-C及びVEGF-Dは、ほとんどの腫瘍において、主に腫瘍の増殖期間中、多くの場合、実質的に増大したレベルで発現される。VEGF発現は、低酸素、サイトカイン、癌遺伝子(例えば、ras)によって、又は癌抑制遺伝子の不活化によって刺激される(McMahon, G. *Oncologist* 2000, 5 (増補版.1), 3-10; McDona ld, N.Q.; Hendrickson, W.A. *Cell* 1993, 73, 421-424)。

【0011】

50

V E G F の生物学的活性は、その受容体に対する結合によって媒介される。V E G F R 3 (F l t - 4 と呼ばれる) は、主に、正常な成体組織のリンパ内皮において発現され、V E G F R 3 機能は、新しいリンパ管形成に必要とされるが、既存のリンパ管の維持には必要とされないと考えられている。V E G F R 3 はまた、腫瘍の血管内皮において上方調節される。最近、V E G F R 3 のリガンドである V E G F - C 及び V E G F - D が、哺乳動物におけるリンパ管新生の調節因子として同定された。腫瘍関連リンパ管新生因子によって誘導されるリンパ管新生は、腫瘍内への新しい管の成長を促進し得、腫瘍細胞の全身循環への接近手段をもたらす。リンパ管に浸潤した細胞は、胸管を介して血流内への侵入路を見出し得る。腫瘍発現の研究により、V E G F - C、V E G F - D 及び V E G F R 3 の発現と原発腫瘍が播種する能力に直接関連する臨床病理学的要素 (例えば、リンパ節の関与、リンパ管浸潤、二次転移、及び無疾患生存) との直接比較が可能になっている。多くの例において、これらの研究では、リンパ管新生因子の発現と原発の充実性腫瘍が転移する能力との間に統計学的相関性が示されている (Skobe, M.ら, Nature Med. 2001, 7(2), 192-198 ;Stacker, S.A.ら .Nature Med. 2001, 7(2), 186-191; Makinen, T.ら, Nature Med. 2001, 7(2), 199-205; Mandriota, S.J.ら, EMBO J. 2001, 20(4), 672-82; Karpunen, T.ら, Cancer Res. 2001, 61(5), 1786-90; Kubo, H.ら, Blood 2000, 96(2), 546-53)。

10

【 0 0 1 2 】

低酸素は、悪性細胞における V E G F 産生に対する重要な刺激の 1 つであるように見える。p 3 8 M A P キナーゼの活性化が、低酸素症に应答した腫瘍細胞による V E G F 誘導に必要とされる (Blaschke, F.ら, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 296, 890-896; Shemirani, B.ら, Oral Oncology 2002, 38, 251-257)。V E G F 分泌の調節を通じた血管新生における関与に加え、p 3 8 M A P キナーゼは、悪性細胞浸潤、及びコラゲナーゼ活性及びウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子の発現の調節を通じて、種々の腫瘍型の遊走を促進する (Laferriere, J.ら, J. Biol. Chem. 2001, 276, 33762-33772 ; Westermarck, J.ら, Cancer Res. 2000, 60, 7156-7162; Huang, S.ら, J. Biol. Chem. 2000, 275, 12266-12272; Simon, C.ら, Exp. Cell Res. 2001, 271, 344-355)。

20

【 0 0 1 3 】

受容体であるチロシンキナーゼ T r k - A は、癌の治療及び予防に向けられた医薬の調製のための興味深い別の一標的である。T r k A は、神経成長因子 (N G F) の高親和性受容体である。腫瘍における T r k A 及び N G F の発現は、膵臓、前立腺、また乳房での腫瘍の増殖及び転移、並びに血管新生に関与していると考えられている。T r k A 発現は、膵臓、乳房、卵巣及び前立腺の腫瘍において報告されている。最近の研究では、ヒトの前立腺及び膵臓の腫瘍細胞は N G F を分泌でき、これは、その受容体である T r k A とともに、これらの腫瘍細胞の増殖及び生存を促進する自己分泌ループを創出することが示されている (Ruggeri, B.A.ら, Curr. Med. Chem. 1999, 6: 845-857; Weeraratna, AT.ら, The Prostate 2000, 45: 140-148)。低分子 T r k A 阻害剤 (Miknyoczki, S.J.ら, Clin. Cancer Res. 1999, 5: 2205-2212; George, D.J.ら, Cancer Res. 1999, 59: 2395-2401; Weeraratna, AT.ら, Clin. Cancer Res. 2001, 7: 2237-2245) 及び抗 N G F 抗体 (Miknyoczki, S.J.ら, Clin. Cancer Res. 2002, 8: 1924-1931) による N G F - T r k A シグナル伝達経路の阻害は、異種移植モデルにおいて神経内分泌性の腫瘍の増殖だけでなく、転移も抑制するとみなされている。また、N G F は、内皮細胞の増殖を誘導することが示されている (Cantarella, G.ら, FASEB J. 2002, 16: 1307)。これらの細胞は、増殖中の腫瘍に栄養を与えるための新しい血管網状組織を形成するものであり、また、V E G F R 2 チロシンキナーゼ受容体を発現する。これらの受容体のそれらリガンドによる活性化は、内皮細胞の増殖、遊走、並びに血管の形成及び安定化をもたらす (Albo, D.ら, Curr. Pharm. Des. 2004, 10: 27-37; Thurston, G., Cell Tissue Res. 2003, 31:61-68)。

30

40

【 0 0 1 4 】

ある種のジアリール尿素は、セリン - トレオニンキナーゼ及び / 又はチロシンキナーゼの阻害剤としての活性を有することが示されている。癌、血管新生性障害及び炎症性障害

50

の治療のための医薬組成物における活性成分としてのこれらのジアリール尿素の有用性は、実証されている。Redmanら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 9-12; Smithら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778; Dumasら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2047-2050; Dumasら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 2051-2054; Rangesら, 要旨集, 第220回ACS National Meeting, Washington, DC, USA, MEDI 149; Dumasら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 1559-1562; Lowingerら, Clin. Cancer Res. 2000, 6(増補版), 335; Lyonsら, Endocr.-Relat. Cancer 2001, 8, 219-225; Riedlら, 要旨集, 第92回AACR Meeting, New Orleans, LA, USA, 要旨4956; Khireら, 要旨集, 第93回AACR Meeting, San Francisco, CA, USA, 要旨4211; Lowingerら, Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110; Reganら, J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008; Pargellisら, Nature Struct. Biol. 2002, 9(4), 268-272; Carterら, 要旨集, 第92回AACR Meeting, New Orleans, LA, USA, 要旨4954; Vincentら, 要旨集, 第38回ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, 要旨1900; Hilgerら, 要旨集, 第38回ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, 要旨1916; Mooreら, 要旨集, 第38回ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, 要旨1816; Strumbergら, 要旨集, 第38回ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, 要旨121; Madwed JB: 要旨集, Protein Kinases: Novel Target Identification and Validation for Therapeutic Development, San Diego, CA, USA, March 2002; Robertsら, 要旨集, 第38回ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, 要旨473; Tolcherら, 要旨集, 第38回ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, 要旨334; 及びKarpら, 要旨集, 第38回AACR学会, Meeting, San Francisco, CA, USA, 要旨2753を参照のこと。

10

20

【0015】

当該技術分野における進歩にもかかわらず、癌治療法及び抗癌化合物に対する必要性が依然として存在する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、：

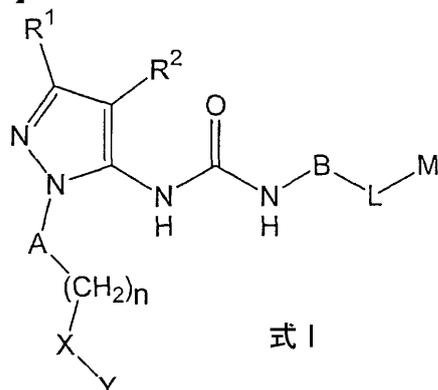
- (i) ジアステレオマー形態を含む下記式 I の新規な化合物，その塩、代謝産物及びプロドラッグ、
- (ii) ジアステレオマー形態を含む下記式 I の化合物又はその塩、代謝産物又はプロドラッグを含有する医薬組成物、及び
- (iii) 疾患，例えば、過剰増殖性及び血管新生血管新生性の障害の治療のための、単独の薬剤として、又は他の活性成分，例えば細胞毒療法剤との組合せでの (i) の化合物又は (ii) の組成物の使用に関する。

30

【0017】

ジアステレオマー形態（単離された立体異性体及び立体異性体の混合物の両方）を含む式 I の化合物，その塩、代謝産物及びプロドラッグは、本明細書において集合的に、「本発明の化合物」とよぶ。式 I は、以下のとおりである。：

【化1】



40

50

R¹及びR²は、独立して：

(a) 水素；
(b) 1個以上のヒドロキシ又はフルオロで置換されていてよい(C₁~C₅)アルキル；又は

(c) ハロゲン

から選択される。

【0018】

式Iの化合物の一分類では、R¹が(C₁~C₅)アルキルであり、R²が水素である。この分類の化合物の下位の一分類では、R¹が、tert-ブチル、イソプロピル又はシクロペンチルであり、R²が水素である。 10

【0019】

Aは、独立して(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₅)アルコキシ、(C₁~C₅)ハロアルキル、(C₁~C₅)ハロアルコキシ又はハロゲンから選択される1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル、ピリジン又はピリミジンである。式IのAの特に有益な構造は、独立して(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₅)アルコキシ又はハロゲンから選択される1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル及びピリジンである。式IのAの特に有益な構造には、式1x及び1xx： 20

【化2】



(式中、R^aは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、臭素、塩素又はフッ素である)が含まれる。

【0020】

構造1x及び1xxは、置換基R^a及び-(CH₂)_n-X-Y基が、環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子上に存在し得ることを表す。また、ピラゾール環への結合も、環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子を介するものであり得る。 30

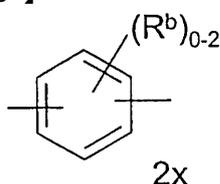
【0021】

式Iの化合物の一分類では、ピラゾール環及び-(CH₂)_n-X-Y基は、Aの隣接する環炭素に結合しているのではなく、これらを分離する1又は2個の環炭素を有する。

【0022】

Bは、独立して(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₅)アルコキシ、(C₁~C₅)ハロアルキル、(C₁~C₅)ハロアルコキシ又はハロゲンから選択される1~4個の置換基で置換されていてよいフェニレン又はナフチレンである。式Iの化合物の一分類では、Bは、1~2個のハロゲン原子で置換されていてよいフェニレンである。この分類に含まれる式(I)のBの構造は、式2x： 40

【化3】



(式中、 R^b は、フッ素又は塩素である)
のものである。

【0023】

構造2xは、置換基 R^b が、環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子上に存在し得ることを表す。また、尿素基-NH-C(O)-NH-への結合、及び架橋基Lへの結合は、ともに、環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子を介するものであり得る。

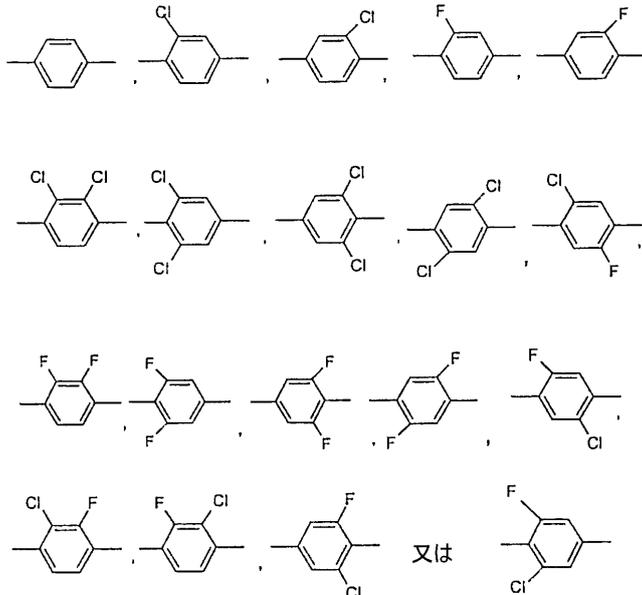
【0024】

式(I)の化合物の一分類では、尿素基-NH-C(O)-NH-及び架橋基Lは、Bの隣接する環炭素に結合しているのではなく、これらを分離する1又は2個の環炭素を有する。

【0025】

式(I)のBの有益な構造の一分類は、下記式：

【化4】



である。

【0026】

Lは、架橋基であって、-O-、-S-又は-CH₂-である。式Iの化合物の一分類では、Lは-O-である。

【0027】

Mは、独立して、

- (1) (C₁~C₅)アルキル；
- (2) (C₁~C₅)ハロアルキル；
- (3) -O-R³；
- (4) -NR³R⁴；
- (5) ハロゲン；
- (6) -C(O)NR³R⁴；
- (7) シアノ；
- (8) C(O)R³；
- (9) -C-C-R³；又は
- (10) ニトロ

10

20

30

40

50

から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてよいフェニル、ピリジン又はピリミジンである。

【0028】

式 I の化合物の分類では、M は、

- (1) (C₁ ~ C₅) アルキル；
- (2) (C₁ ~ C₅) ハロアルキル；
- (3) - O - R³；
- (4) - NR³R⁴；
- (5) ハロゲン；
- (6) - C(O)NR³R⁴；
- (7) シアノ；
- (8) C(O)R³；
- (9) - C C - R³；又は
- (10) ニトロ

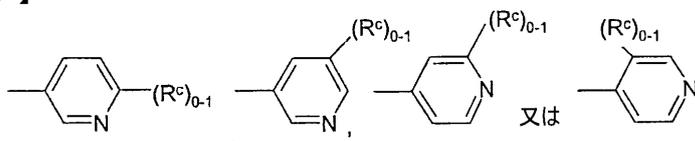
10

から選択される 1 個の置換基で置換されていてよいピリジンである。

【0029】

式 (I) の M の置換されていてよいピリジン構造の下位の分類は、下記式：

【化 5】



20

(式中、R^cは、(C₁ ~ C₅) アルキル；(C₁ ~ C₅) ハロアルキル；- O - R³；- NR³R⁴；ハロゲン；- C(O)NR³R⁴；シアノ；C(O)R³；- C C - R³又はニトロである)

のものである。

【0030】

式 I において、n は 0 又は 1 であり、

30

X は、

- (1) - O - ；
- (2) - SO₂ - ；
- (3) - NR⁵ - ；
- (4) - NR⁵ - SO₂ - ；
- (5) - N(SO₂NR⁷R⁸) - ；
- (6) - SO₂ - NR⁵ - ；
- (7) - NR⁵ - C(O) - ；
- (8) - C(O) - NR⁵ - ；
- (9) - C(O) - ；又は
- (10) 単結合

40

である。

【0031】

式 I の化合物の分類では、X は、- O - ；- NR⁵ - ；- NR⁵ - C(O) - ；- C(O) - NR⁵ - 又は単結合である。

【0032】

上記の式 I において、Y は、1 又は 2 個の Z 基で置換された直鎖又は分枝鎖の C₁ ~ C₆ アルキル部分であり、ここに、各 Z 基は、独立して、

- (1) - OR⁶；
- (2) - O - C(O) - R⁶；

50

(3) $-NR^7R^8$;

(4) $-SO_2 - (C_1 \sim C_5)$ アルキル ;

(5) $-C(O) - O - R^6$;

(6) $-NH - C(O) - R^6$;

(7) $-C(O) - NR^7R^8$; 又は

(8) N、O若しくはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン若しくはオキソから選択される1~3個の置換基で置換されていてよい5~7個の環原子よりなる単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環から選択される。

ただし、nが0であり、Xが、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 又は単結合であるとき、Zは、モルホリン、ピペリジン、イミダゾール又はテトラゾールでなく；

さらに、nが0であり且つXが単結合であるとき、Zは、 $-NR^7R^8$ でない。

【0033】

式Iの化合物の一分類では、Yは、 $-OR^6$ ； $-NR^7R^8$ ； $-NH - C(O) - R^6$ 又は $-C(O) - NR^7R^8$ から選択される1個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_4$ アルキル部分($C_1 \sim C_4$ アルキル鎖)である。この分類に含まれる本発明の化合物の下位の一分類では、Yは、メチレン、エチレン、n-プロピレン又はn-ブチレンである。

【0034】

置換基 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい $(C_1 \sim C_5)$ アルキルである。本発明の化合物の一分類では、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0035】

置換基 R^7 及び R^8 は、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい $(C_1 \sim C_5)$ アルキルであるか；又は $-NR^7R^8$ 基が、5~7個の環原子を有する単環式の飽和複素環を形成し、ここに、この分子の残余に結合した窒素原子に加え、その他の環原子の0~2個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。かかる $-NR^7R^8$ 単環式飽和複素環基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、及びホモピペラジンが挙げられる。 $-NR^7R^8$ 単環式飽和複素環基は、炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよい。

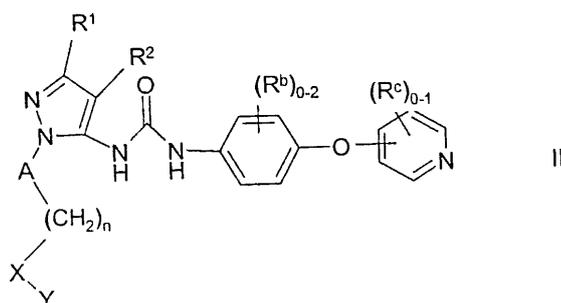
【0036】

式Iの化合物の一分類では、 R^7 及び R^8 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0037】

式Iの範囲に含まれる本発明の化合物の一分類はまた、式IIのものでもあり、その塩、代謝産物及びプロドラッグ並びにそのジアステレオマー形態(単離された立体異性体及び立体異性体の混合物の両方)も含む。式IIは、以下のとおりである。

【化6】



10

20

30

40

50

式中、 R^b は、フッ素又は塩素であり、

R^1 及び R^2 は、独立して：

(a) 水素；

(b) 1個以上のヒドロキシ又はフルオロで置換されていてよい($C_1 \sim C_5$)アルキル；又は

(c) ハロゲン

から選択される。

【0038】

式IIの化合物の一分類では、 R^1 が($C_1 \sim C_5$)アルキルであり、 R^2 が水素である。この分類の化合物下位の一分類では、 R^1 が、tert-ブチル、イソプロピル、又はシクロペンチルであり、 R^2 が水素である。

10

【0039】

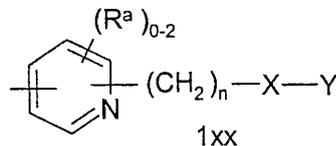
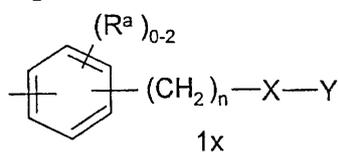
Aは、独立して($C_1 \sim C_5$)アルキル、($C_1 \sim C_5$)アルコキシ、($C_1 \sim C_5$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_5$)ハロアルコキシ又はハロゲンである1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル、ピリジン又はピリミジンである。式IIの化合物の一分類では、Aの構造は、独立して($C_1 \sim C_5$)アルキル、($C_1 \sim C_5$)アルコキシ又はハロゲンである1又は2個の置換基で置換されていてよいフェニル及びピリジンである。

【0040】

式IIのAの置換されていてよいフェニル又はピリジニル部分の特に有益な構造としては、式1x及び1xx：

20

【化7】



(式中、 R^a は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、臭素、塩素又はフッ素である)

の構造が挙げられる。

30

【0041】

構造1x及び1xxは、置換基 R^a 及び $-(CH_2)_n-X-Y$ 基が、環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子上に存在し得ることを表す。また、ピラゾール環への結合も、環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子を介するものであり得る。

【0042】

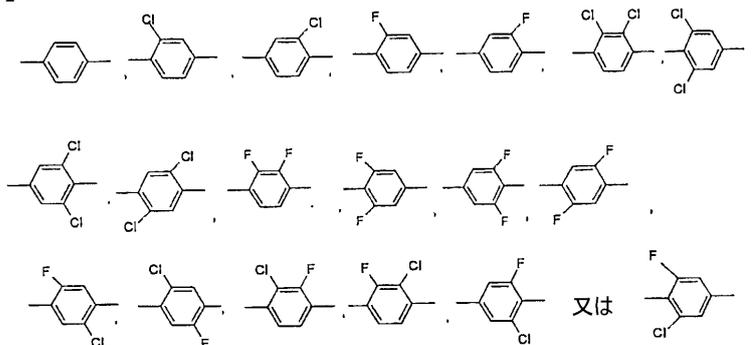
式IIの化合物の一分類では、ピラゾール環及び $-(CH_2)_n-X-Y$ 基は、Aの隣接する環炭素に結合しているのではなく、これらを分離する1又は2個の環炭素を有する。

【0043】

式IIは、置換基 R^b が、フェニル環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子上に存在し得ることを表す。下記の構造は、 R^b の有益な位置を示す。

40

【化 8】



10

R^c は、

- (1) (C₁ ~ C₅) アルキル ;
- (2) (C₁ ~ C₅) ハロアルキル ;
- (3) - O - R³ ;
- (4) - NR³R⁴ ;
- (5) ハロゲン ;
- (6) - C(O)NR³R⁴ ;
- (7) シアノ ;
- (8) - C(O)R³ ;
- (9) - C C - R³ ; 又は
- (10) ニトロ

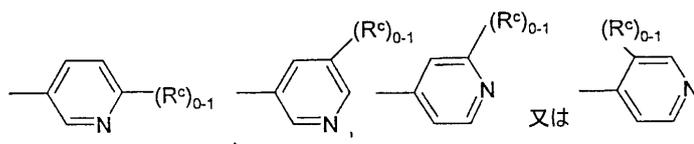
20

から選択される。

【0044】

R^c の有益な位置を示す構造は、以下のとおりである。

【化 9】



30

【0045】

式IIにおいて、nは0又は1であり、

Xは、

- (1) - O - ;
- (2) - SO₂ - ;
- (3) - NR⁵ - ;
- (4) - NR⁵ - SO₂ - ;
- (5) - N(SO₂NR⁷R⁸) - ;
- (6) - SO₂ - NR⁵ - ;
- (7) - NR⁵ - C(O) - ;
- (8) - C(O) - NR⁵ - ;
- (9) - C(O) - ; 又は
- (10) 単結合

40

である。

【0046】

式IIの化合物の分類では、Xは、- O - ; - NR⁵ - ; - NR⁵ - C(O) - ; - C(O) - NR⁵ - 又は単結合である。

【0047】

50

上記の式IIにおいて、Yは、1又は2個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖のC₁~C₆アルキル部分であり、ここに、各Z基は、独立して：

- (1) -OR⁶；
- (2) -O-C(O)-R⁶；
- (3) -NR⁷R⁸；
- (4) -SO₂-(C₁~C₅)アルキル；
- (5) -C(O)-O-R⁶；
- (6) -NH-C(O)-R⁶；
- (7) -C(O)-NR⁷R⁸；又は
- (8) N、O若しくはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、(C₁~C₅)アルキル、(C₁~C₅)ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン若しくはオキソから選択される1~3個の置換基で置換されていてよい5~7個の環原子よりなる単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環から選択され；

ただし、nが0であり、Xが、-O-、-NR³-又は単結合であるとき、Zは、モルホリン、ピペリジン、イミダゾール又はテトラゾールでなく；

さらに、nが0であり且つXが単結合であるとき、Zは、-NR⁷R⁸でない。

【0048】

式IIの化合物の一分類では、Yは、-OR⁶；-NR⁷R⁸；-NH-C(O)-R⁶又は-C(O)-NR⁷R⁸から選択される1個のZ基で置換された直鎖又は分枝鎖のC₁~C₄アルキル部分(C₁~C₄アルキル鎖)である。この分類に含まれる本発明の化合物の下位

【0049】

置換基R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい(C₁~C₅)アルキルである。本発明の化合物の一分類では、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0050】

置換基R⁷及びR⁸は、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい(C₁~C₅)アルキルであるか；又は-NR⁷R⁸基が、5~7個の環原子を有する単環式の飽和複素環を形成し、ここに、この分子の残余に結合した窒素原子に加え、その他の環原子の0~2個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。かかる-NR⁷R⁸単環式飽和複素環基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、及びホモピペラジンが挙げられる。-NR⁷R⁸単環式飽和複素環基は、炭素原子においてヒドロキシで置換されていてよい。

【0051】

式IIの化合物の一分類では、R⁷及びR⁸は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0052】

本発明の化合物の一分類は、式I及びIIの範囲並びに式III及びIVの範囲に含まれるものであり、その塩、代謝産物及びプロドラッグ並びにそのジアステレオマー形態(単離された立体異性体及び立体異性体の混合物の両方)を含む。式III及びIVは、以下のとおりである。

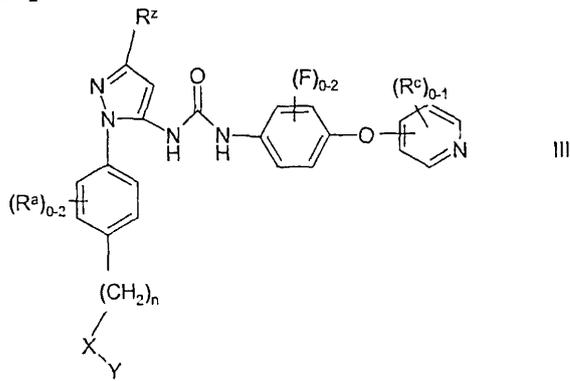
10

20

30

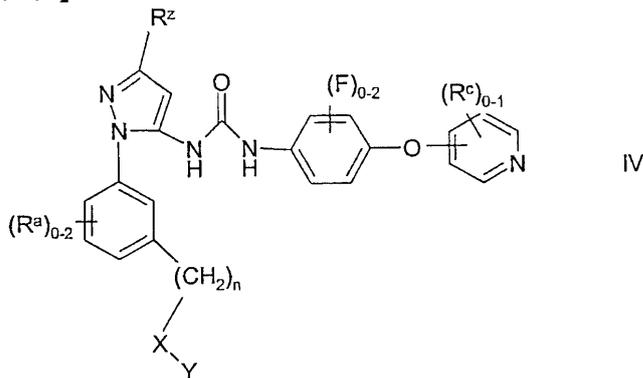
40

【化10】



10

【化11】



20

式中、 R^a は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、臭素、塩素又はフッ素であり；

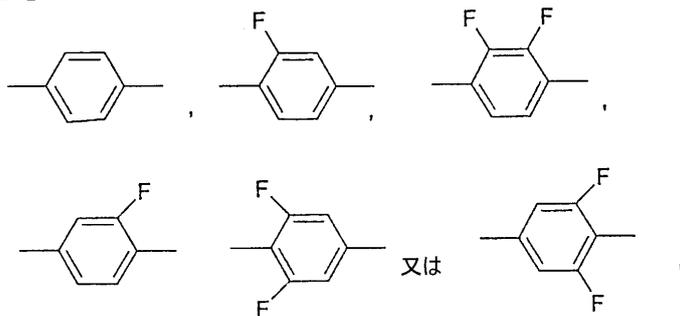
R^c は、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル； $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル； $-O-R^3$ ； $-NR^3R^4$ ；ハロゲン； $-C(O)NR^3R^4$ ；シアノ； $C(O)R^3$ ； $-C-C-R^3$ ；又はニトロであり；及び

R^z は、tert-ブチル、イソプロピル、又はシクロペンチルである。

【0053】

式III及びIVは、各々、フッ素置換基が環内の、置換基としての水素原子をさもなければ備えた原子価を有しているものである任意の炭素原子上に存在し得ることを表す。下記の構造は、フッ素置換基の有益な位置を示す。

【化12】



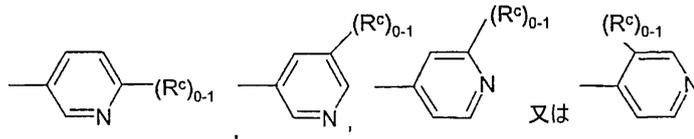
40

【0054】

式(I)のMについての、置換されていてよいピリジン構造の下位の一分類は、下記式：

50

【化13】



のものである。

【0055】

式III及びIVにおいて、 n は0又は1であり、並びに

10

X は、

- (1) $-O-$;
- (2) $-SO_2-$;
- (3) $-NR^5-$;
- (4) $-NR^5-SO_2-$;
- (5) $-N(SO_2NR^7R^8)-$;
- (6) $-SO_2-NR^5-$;
- (7) $-NR^5-C(O)-$;
- (8) $-C(O)-NR^5-$;
- (9) $-C(O)-$; 又は
- (10) 単結合

20

である。

【0056】

式III及びIVの化合物の分類では、 X は、 $-O-$; $-NR^5-$; $-NR^5-C(O)-$; $-C(O)-NR^5-$ 又は単結合である。

【0057】

上記の式III及びIVにおいて、 Y は、1又は2個の Z 基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_6$ アルキル部分であり、ここに、各 Z 基は、独立して

- (1) $-OR^6$;
- (2) $-O-C(O)-R^6$;
- (3) $-NR^7R^8$;
- (4) $-SO_2-(C_1 \sim C_5)$ アルキル ;
- (5) $-C(O)-O-R^6$;
- (6) $-NH-C(O)-R^6$;
- (7) $-C(O)-NR^7R^8$; 又は
- (8) N 、 O 若しくは S から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、 $(C_1 \sim C_5)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_5)$ ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン若しくはオキソから選択される1~3個の置換基で置換されていてよい5~7個の環原子よりなる単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環 ;

30

から選択され ;

40

ただし、 n が0であり、 X が、 $-O-$ 、 $-NR^3-$ 又は単結合であるとき、 Z は、モルホリン、ペペリジン、イミダゾール又はテトラゾールでなく ;

さらに、 n が0であり且つ X が単結合であるとき、 Z は、 $-NR^7R^8$ でない。

【0058】

式III及びIVの化合物の分類では、 Y は、 $-OR^6$; $-NR^7R^8$; $-NH-C(O)-R^6$ 又は $-C(O)-NR^7R^8$ から選択される1個の Z 基で置換された直鎖又は分枝鎖の $C_1 \sim C_4$ アルキル部分($C_1 \sim C_4$ アルキル鎖)である。この分類に含まれる本発明の化合物の下位の分類では、 Y は、メチレン、エチレン、 n -プロピレン又は n -ブチレンである。

【0059】

50

置換基 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい ($C_1 \sim C_5$) アルキルである。本発明の化合物の一分類では、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0060】

置換基 R^7 及び R^8 は、独立して、水素であるか、又はヒドロキシで置換されていてよい ($C_1 \sim C_5$) アルキルであるか；又は $-NR^7R^8$ 基が、5～7個の環原子を有する単環式の飽和複素環を形成し、ここに、この分子の残余に結合した窒素原子に加え、その他の環原子の0～2個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。かかる $-NR^7R^8$ 単環式飽和複素環基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、及びホモピペラジンが挙げられる。 $-NR^7R^8$ 単環式飽和複素環基は、炭素原子においてヒドロキシで任意に置換されている。

10

【0061】

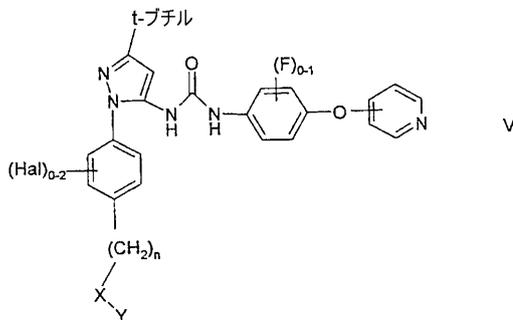
特に有益な式 III 及び IV の化合物の一分類では、 R^7 及び R^8 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルから選択される。

【0062】

式 I の範囲に含まれる本発明の別の一分類の化合物は、式 V 及び VI のものであり、その塩、代謝産物及びプロドラッグ並びにそのジアステレオマー形態（単離された立体異性体及び立体異性体の混合物の両方）を含む。式 V 及び VI は、以下のとおりである。

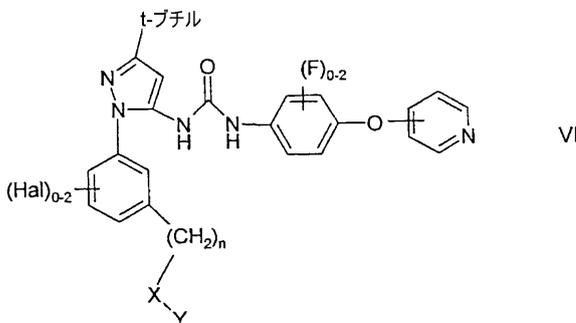
20

【化14】



V

30



VI

40

式中、

Hal は、臭素、塩素又はフッ素であり；

n は、0又は1であり；

X は、 $-O-$ ； $-NR^5-$ ； $-NR^5-C(O)-$ ； $-C(O)-NR^5-$ 又は単結合であり；及び

50

Yは、 $-OR^6$ ； $-NR^7R^8$ ； $-NH-C(O)-R^6$ 又は $-C(O)-NR^7R^8$ である
1個のZ基で置換された

メチレン、エチレン、n-プロピレン又はn-ブチレンであり；

ただし、nが0であり且つXが単結合であるとき、Zは、 $-NR^7R^8$ でない。

【0063】

置換基 R^5 及び R^6 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0064】

置換基 R^7 及び R^8 は、各々、独立して、水素であるか、ヒドロキシで置換されていてよいメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

10

【0065】

いずれかの部分が「置換されて」いる場合、これは、指示された置換基の最高数までを有し得、各置換基は、この部分上の任意の利用可能な位置に位置し得、この置換基上の任意の利用可能な原子を介して結合され得る。「任意の利用可能な位置」は、当該技術分野で知られた又は本明細書に教示された手段によって化学的に接近可能であり、かつ過度に不安定な分子を創出することのない、この部分上の任意の位置を意味する。2個以上の置換基がいずれかの部分にある場合、各置換基は、任意の他の置換基とは独立して規定され、したがって、同じ又は異なるものであり得る。

【0066】

用語「置換されていてよい」は、非置換であるか、又は特定の置換基で置換されているかのいずれかであり得るように修飾された部分を意味する。

20

【0067】

Mがピリジンである場合、「用語 OR^4 」は、 $R^4 = H$ と合わせて2-、3-及び4-ヒドロキシピリジンを表すが、当該技術分野において1-オキソ-ピリジン、1-ヒドロキシ-ピリジン及びピリジンN-オキドと呼ばれる構造も含み得るものと理解される。同じことが、Mがピリミジン環である場合にも当てはまる。

【0068】

化合物、塩などの文言の複数形が本明細書において用いられている場合、これは、単一の化合物、塩なども意図するものと理解される。

【0069】

用語($C_1 \sim C_5$)アルキルは、直鎖状又は1個又は多数の分枝を有する分枝鎖であり得る1~5個の炭素原子を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキル基を意味する。かかる基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロブチル、1-メチルシクロプロピルなどが挙げられる。

30

【0070】

用語($C_1 \sim C_5$)ハロアルキルは、上記に規定したように、少なくとも1個のハロゲン原子からパーハロ(per-halo)までで置換された($C_1 \sim C_5$)アルキル基を意味する。ハロ置換基としては、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードが挙げられる。フルオロ、クロロ及びプロモが好ましく、フルオロ及びクロロがより好ましい。ハロゲン置換基は、任意の利用可能な炭素上に位置し得る。1個より多いハロゲン置換基がこの部分に存在する場合、これらは、同じ又は異なる炭素原子に存在し得る。かかるハロゲン化アルキル置換基の例としては、限定されないが、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、及び1,1,2,2-テトラフルオロエチルなどが挙げられる。

40

【0071】

用語($C_1 \sim C_5$)アルコキシは、直鎖状又は1個又は多数の分枝を有する分枝鎖であり得る1~3個の飽和炭素原子を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルコキシ基を意味し、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルメトキシなどの基が挙げられる。

【0072】

50

用語 (C₁ ~ C₅) ハロアルコキシは、上に規定したように、少なくとも 1 個のハロゲン原子からパーハロまでで置換された (C₁ ~ C₅) アルコキシ基を意味し、2, 2 - ジクロロエトキシ、トリフルオロメトキシなどのハロゲン化された基が挙げられる。

【0073】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味する。フルオロ、クロロ及びプロモが好ましく、フルオロ及びクロロがより好ましい。

【0074】

用語「N、O若しくはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む単環式の飽和、部分飽和若しくは芳香族の複素環」は、合成により入手可能な飽和、部分飽和又は芳香族の単環式の5~7個の環原子を有する環であって、これらの環原子1~3個が、N、O及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である環をいう。1個より多いヘテロ原子がこの部分上に存在する場合、これらは、その他のものとは独立して、同じ又は異なるものとなり得るように選択される。飽和複素環としては、限定されないが、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、オキセタン、ジオキササンなどが挙げられる。部分飽和複素環としては、限定されないが、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオフエンなどが挙げられる。単環式芳香族複素環としては、限定されないが、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン及びトリアジンが挙げられる。

10

20

【0075】

式Iの化合物は、所望される種々の置換基の位置及び性質に応じて、1つ以上の不斉中心を含み得る。不斉炭素原子は、(R)配置又は(S)配置又は(R,S)配置で存在してよい。場合によっては、不斉はまた、所与の結合(例えば、特定の化合物の2つの置換された芳香族環を隣接させている中心の結合)の周りでの回転の制限のため、存在してよい。環上の置換基はまた、シス形態又はトランス形態のいずれかで存在してよい。かかる配置はすべて(エナンチオマー及びジアステレオマーを含んで)本発明の範囲内に包含されるものとする。好ましい化合物は、式Iの化合物の絶対配置を有し、より望ましい生物学的活性を生ずるものである。本発明の化合物の分離された精製又は部分精製された異性体又はラセミ混合物もまた、本発明の範囲内に包含される。前記異性体の精製及び前記異性体混合物の分離は、当該技術分野で知られた標準手法によってなされ得る。

30

【0076】

光学異性体は、慣用的な方法によるラセミ混合物の分離によって、例えば、光学的に活性な酸若しくは塩基を用いたジアステレオマー塩の形成によって、又は共有結合性ジアステレオマーの形成によって、得られ得る。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸及びショウノウスルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、その個々のジアステレオマーに、その物理的及び/又は化学的な違いに基づいて、当該技術分野で知られた方法、例えば、クロマトグラフィー又は分別晶出によって、分離され得る。光学的に活性な塩基又は酸が、次いで、分離されたジアステレオマーの塩から遊離される。光学異性体の分離のための別の方法は、慣用の誘導体化を行ない又は行なわずに、エナンチオマーの分離が最大限となるように最適に選択したキラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用を伴う。好適なキラルHPLCカラムは、Diacel製のもの、例えば、数ある中でもChiracel OD及びChiracel OJであるが、あらゆるものが常套的に選択可能である。酵素的分離(誘導体化を伴う、又は伴わない)もまた有用である。光学的に活性な式Iの化合物は、光学的に活性な出発物質を用いてキラル合成によっても同様に得られ得る。

40

【0077】

本発明はまた、本明細書に開示した化合物の有用な形態、例えば、あらゆる式(I)の化合物の薬剤学的に許容し得る塩、代謝産物及びプロドラッグに関する。用語「薬剤学的

50

に許容し得る塩」は、本発明の化合物の比較的無毒性の無機系又は有機系の酸付加塩をいう。例えば、S.M. Bergeら, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照のこと。薬剤学的に許容し得る塩としては、塩基としての機能を果たす主化合物を無機酸又は有機酸と反応させ、塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸及びクエン酸の塩を形成させることにより得られるものが挙げられる。また、薬剤学的に許容し得る塩としては、主化合物が酸としての機能を果たし、適切な塩基と反応して、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及び塩素の塩を形成しているものが挙げられる。当業者には、特許請求の範囲に記載の化合物の酸付加塩は、この化合物を適切な無機酸又は有機酸と、いくつかの公知の任意の方法によって反応させることにより調製され得ることがさらに認識されよう。あるいはまた、アルカリ及びアルカリ土類金属塩が、本発明の化合物を適切な塩基と種々の公知の方法によって反応させることにより、調製される。

10

【0078】

本発明の化合物の代表的な塩としては、慣用の無毒性の塩及び第4級アンモニウム塩が挙げられ、これらは、例えば、無機酸若しくは有機酸又は塩基から、当該技術分野でよく知られた手段によって形成される。例えば、かかる酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、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、ショウノウスルホン酸塩、桂皮酸塩、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、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、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、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、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、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。

20

【0079】

塩基の塩としては、アルカリ金属塩（例えば、カリウム及びナトリウムの塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム及びマグネシウムの塩など）、並びに有機塩基とのアンモニウム塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン及びN-メチルD-グルカミンなど）が挙げられる。さらに、塩基性の窒素含有基を、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物など）；ジアルキル硫酸塩（ジメチル、ジエチル、及び硫酸ジブチルなど）；並びに硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジル及び臭化フェネチル）などの薬剤により4級化してもよい。

30

【0080】

本発明の化合物の特定のもは、インビボ投与後に切断されて親である活性な薬剤及び薬理的に不活性な誘導体形成性の（官能）基をもたらず不安定な官能基でさらに修飾され得る。このような誘導体は、一般的にプロドラッグと呼ばれ、例えば、活性な薬剤の物理化学的特性を改変するため、活性な薬剤を特定の組織に標的化するため、活性剤の薬物動態学的特性及び薬力学的特性を改変するため、並びに望ましくない副作用を低減するために使用され得る。

40

【0081】

本発明のプロドラッグとしては、例えば、適切な本発明の化合物のエステルが挙げられ、充分耐容性であり、薬剤学的に許容し得るエステル、例えばアルキルエステル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル又はペンチルエステルが挙げられる。さらなるエステル、例えばフェニル（C₁~C₅）アルキルも使用してよいが、メチルエステルが好ましい。

50

【0082】

プロドラッグを合成するための方法は、この主題に関する以下の概説に記載されている。これらは、引用によりこれらの方法のその記載内容が本明細書に組み込まれる。

・ Higuchi, T.; Stella, V. 編. Prodrugs As Novel Drug Delivery Systems. ACS Symposium Series. American Chemical Society: Washington, DC(1975).

・ Roche, E.B. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs. American Pharmaceutical Association: Washington, DC(1977).

・ Sinkula, A.A.; Yalkowsky, S.H. J Pharm Sci 1975, 64, 181-210.

・ Stella, V.J.; Charman, W.N. Naringrekar, V.H. Drugs 1985, 29, 455-473.

・ Bundgaard, H. 編. Design of Prodrugs. Elsevier: New York(1985).

・ Stella, V.J.; Himmelstein, K.J. J. Med. Chem. 1980, 23, 1275-1282.

・ Han, H-K; Amidon, G.L. AAPS Pharmsci 2000, 2, 1-11.

・ Denny, W.A. Eur. J. Med. Chem. 2001, 36, 577-595.

・ Wermuth, C.G. in Wermuth, C.G. 編. The Practice of Medicinal Chemistry Academic Press: San Diego (1996), 697-715.

・ Balant, L.P.; Doelker, E. in Wolff, M.E. 編. Burgers Medicinal Chemistry And Drug Discovery John Wiley & Sons: New York(1997), 949-982.

【0083】

一般的な調製方法

本発明の本実施形態で使用する化合物の調製において用いられる具体的な方法は、求められる具体的な化合物に依存する。具体的な置換基の選択などの要素は、本発明の具体的な化合物の調製において従うべき経路において、ある役割を果たす。かかる要素は、当業者に容易に認識されよう。

【0084】

本発明の化合物は、公知の化学反応及び手順の使用によって調製され得る。それでもなお、読者が本発明の化合物を合成するのを補助するため、下記の一般的な調製方法を提示する。より詳細で具体的な例を、以下に、発明の実施に関わる実施例を記載する実施例の項に示す。

【0085】

これらの方法の変更し得る基はすべて、以下において特に規定されていない場合は、一般的な説明において示されるとおりである。ある所与の記号で示される変更し得る基又は置換基が、所与の構造において1回より多く使用されている場合、これらの基又は置換基の各々が、その記号の定義の範囲内で独立して変更し得ることを理解すべきである。各々請求される任意の官能基を備えた本発明の化合物が、以下に示す各方法によって調製されたものでなくてもよいことは認識されよう。各方法の範囲内で、反応条件に対し安定な任意の置換基が使用され、又は、反応に関与し得る官能基が、必要な場合は保護された形態で存在し、かかる保護基の除去は、適切な段階で当業者によく知られた方法によってなされる。

【0086】

本発明の化合物は、慣用の化学的方法に従って、及び/又は以下に記載のようにして、出発物質(市販のもの、又は常套的な慣用の化学的方法に従って作製され得るもののいずれかである)から作製され得る。化合物の調製の一般的な方法を以下に示し、代表的な化合物の調製を、具体的に実施例に示す。

【0087】

ジアリール尿素(例えば、ピラゾリル尿素)の具体的な調製は、特許文献に既に記載されており、本発明の化合物に適合され得る。例えば、Miller S.ら, "Inhibition of p38 Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Diphenyl Ureas" PCT国際特許出願W0 99 32463, Miller, Sら "Inhibition of raf Kinase using Symmetrical and Unsymmetrical Substituted Diphenyl Ureas" PCT国際特許出願W0 99 32436, Dumas, J. ら, "Inhibition of p38 Kinase Activity using Substituted Heterocyclic Ureas" PCT国際特許出願W

10

20

30

40

50

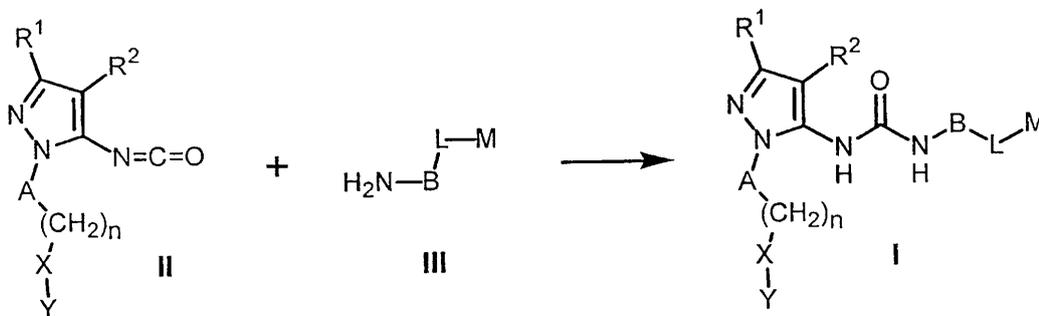
0 99 32111, Dumas, J. ら, "Method for the Treatment of Neoplasm by Inhibition of raf Kinase using N-Heteroaryl-N'-(hetero)arylureas" PCT国際特許出願W0 99 32106, Dumas, J. ら, "Inhibition of p38 Kinase Activity using Aryl-and Heteroaryl-Substituted Heterocyclic Ureas" PCT国際特許出願W0 99 32110, Dumas, J. ら, "Inhibition of raf Kinase using Aryl-and Heteroaryl-Substituted Heterocyclic Ureas" PCT国際特許出願W0 99 32455, Riedl, B. ら, "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as raf Kinase Inhibitors" PCT国際特許出願W0 00 42012, Riedl, B. ら, "O-Carboxy Aryl Substituted Diphenyl Ureas as p38 Kinase Inhibitors" PCT国際特許出願W0 00 41698, Dumas, J. ら "Heteroarylureas containing nitrogen hetero-atoms as p38 kinaseinhibitor", 米国特許出願公開公報 US 20020065296, Dumas, J. ら "Preparation of N-aryl-N'-[(acylphenoxy)phenyl]ureas as raf kinaseinhibitor" PCT国際特許出願W0 02 62763, Dumas, J. ら "Inhibition of rafkinase using quinolylyl, isoquinolylyl or pyridyl ureas" PCT国際特許出願W0 02 85857, Dumas, J. ら "Preparation of quinolylyl, isoquinolylyl or pyridyl-ureas as inhibitor-of raf kinase for the treatment of tumor and/or cancerous cell growth" 米国特許出願公開公報 US 20020165394. 上述の特許出願はすべて、引用により本明細書に組み込まれる。

【0088】

式Iの化合物は、一般方法1に示す反応シーケンスに従って合成され得る。これらの化合物は、式IIIのアリールアミンを式IIのイソシアネートと反応させることにより合成され得る。

【化15】

一般法 1



【0089】

式IIの化合物は、当業者に一般的に知られた方法に従って合成され得る。例えば、式IIのイソシアネートは、in situ 調製してもまた、式IVのアミノ-ピラゾールを、ホスゲン又はホスゲン等価物、例えば、トリクロロメチルクロロホルメート(ジホスゲン)、炭酸ビス(トリクロロメチル)(トリホスゲン)若しくはN, N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)若しくはN, N'-カルボニルジトリアゾール(CDT)などで処理することにより単離してもよい。あるいはまた、式IIの化合物は、対応するピラゾール-カルボン酸誘導体からクルチウス転位により得ることができる。

【0090】

式IIIの芳香族アミンは、市販のものであるか、又は当業者に一般的に知られた方法に従って合成されたものであることができる。特に、多種多様な式IIIの芳香族アミンが、上記のジアリール尿素の特許文献に記載されている。

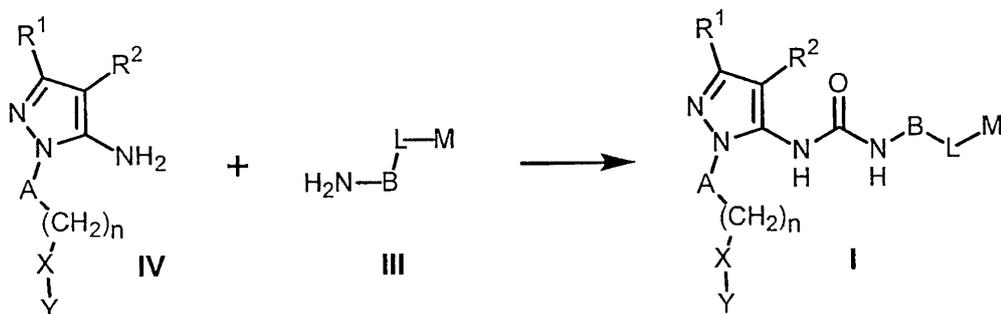
【0091】

あるいはまた、式Iの化合物は、一般方法2に従って調製し得る。この場合、式IVの3-アミノピラゾール及び式IIIのアミノ化合物を一緒にカップリングさせ、式Iの尿素を形成する。この方法は、カルボニルジイミダゾール、カルボニルジトリアゾール、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンなどのカップリング剤の存在下で行なう。この方法では、式IIのイソシアネートは、反応プロセス中に形成されることもあり、されないこともあ

る。カップリング工程は、不活性溶媒（例えば、ジオキサソ、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエンなど）中で、0 ~ 還流の間で選択される温度にて行ない得る。このカップリングは、これらの試薬を単独で用いて、又は当該技術分野において記載されている有機若しくは無機の塩基の存在下でなし得る。

【化16】

一般法2



10

【0092】

式IIの化合物と式IIIの芳香族アミンとの反応は、好ましくは、溶媒中で行なわれる。好適な溶媒には、反応条件下で不活性な慣用的な有機溶媒が包含される。非限定的な例としては、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタンなど；炭化水素類、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサソ、シクロヘキサソ、鉱物油留分など；ハロゲン化炭化水素類、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、クロロベンゼン；アルコール、例えば、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノールなど；エステル、例えば酢酸エチルなど；ケトン、例えばアセトンなど；ニトリル、例えばアセトニトリルなど；複素環式芳香族化合物、例えばピリジンなど；極性溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド及びヘキサメチルリン酸トリスアミドなど；並びに上記の溶媒の混合物が挙げられる。トルエン、ベンゼン及びジクロロメタンが好ましい。

20

【0093】

式IIIの芳香族アミンは、一般的に、式IIの化合物1モルあたり1 ~ 3モルの量で用いられる。等モル量又はわずかに過剰の式IIIの化合物が好ましい。

30

【0094】

式IIの化合物と式IIIの芳香族アミンとの反応は、一般的に、比較的広い温度範囲で行なわれる。一般には、-20 ~ 200、好ましくは0 ~ 100、より好ましくは25 ~ 50の範囲で行なう。この反応の諸工程は、一般的に、雰囲気圧下で行なう。しかしながら、超常圧下又は減圧（例えば、0.5 ~ 5バールの範囲内）で行なうことも可能である。反応時間は、一般的に、比較的広い範囲内で変えることができる。一般に、反応は、2 ~ 24時間、好ましくは6 ~ 12時間で終了される。

【0095】

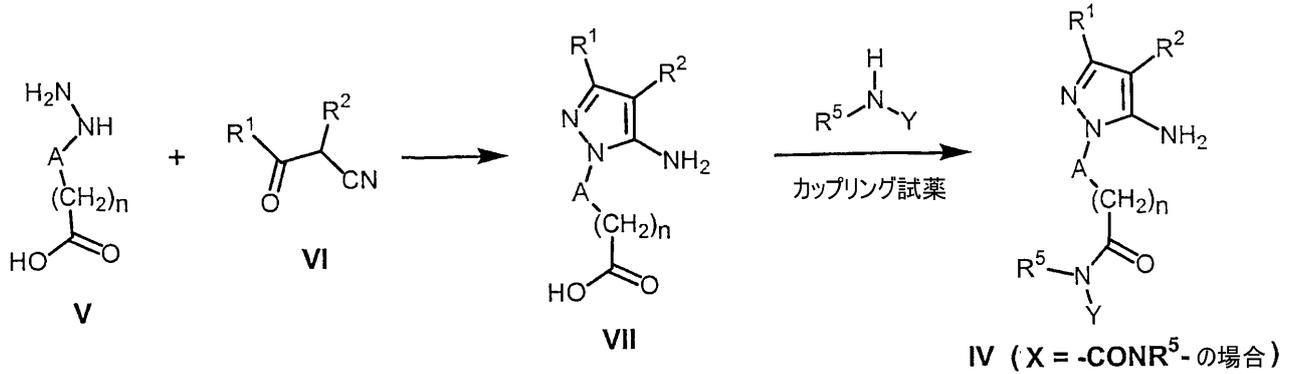
式IVの3 - アミノピラゾールは、様々な方法によって調製でき、それはnの値、並びにX及びYリンカー単位の性質、並びにY上のZ置換基の性質に依存するであろう。

40

【0096】

例えば、式中n = 0又は1であり、Xが-C(O)-NR⁵-である式Iの化合物の調製に使用される式IVのアミノピラゾールは、以下のようにして調製できる。式Vのカルボン酸を式VIのシアノケトンと縮合させて式VIIのアミノピラゾール中間体を得、これを、従来法を用いたアミド形成によって、式中n = 0又は1であり、Xが-C(O)-NR⁵-である式IVのアミノピラゾールにさらに誘導体化させる。

【化17】



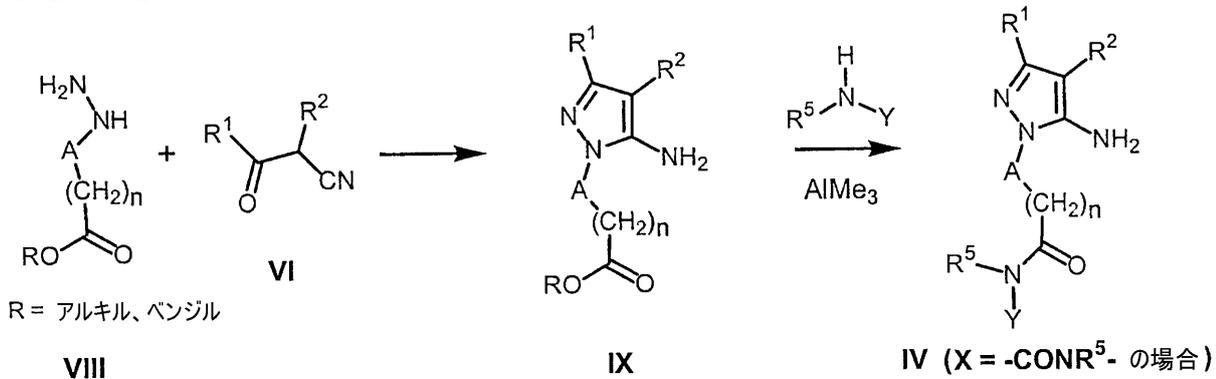
10

【0097】

あるいはまた、式VIIIのエステルの使用は、式IXのアミノピラゾールをもたらすこととなるが、これを、式Y-N(R⁵)Hのアミンを用い、例えばトリメチルアルミニウムの存在下にて不活性溶媒中で、アミド化し得る。式V及びVIIIの化合物は、市販のもの、又は科学文献に記載された方法によって調製されたものであり、例えば、アリールアミンH₂N-A-(CH₂)_n-CO₂Rは、亜硝酸ナトリウムにより、次いで塩化スズ(II)により酸性条件下で処理すると、式VIIIの対応するアリールヒドラジンが得られる。

20

【化18】



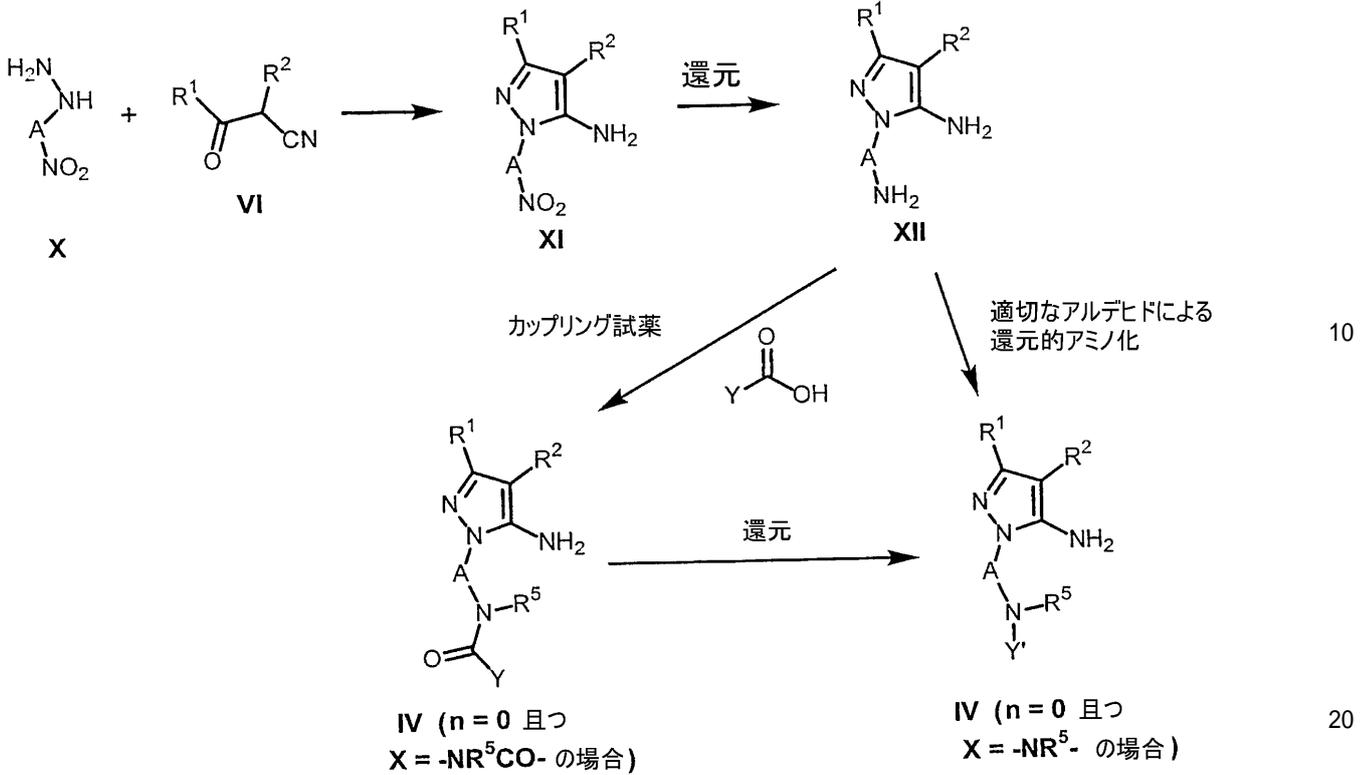
30

【0098】

式中n=0であり、Xが-NR⁵-又は-NR⁵-C(O)-である式IVのアミノピラゾールは、以下のようないくつかの従来工程にて調製できる。式Xのニトロアリールヒドラジンは、式XIのアミノピラゾールと縮合させ、これを、対応する式XIIのアリールアミンに還元し得る(例えば、接触水素化により、又は酢酸中鉄粉末、DMF中二塩化スズ、若しくは当該技術分野で知られた同様の還元試薬の使用により)。さらに、式XIIの中間体は、カルボン酸(例えば、Y-COOH)と適当なカップリング剤とのアミド形成により、式中、n=0であり、Xが-NR⁵-C(O)である式IVのピラゾールを得ることによって合成され得る。これらの化合物の還元により、式中n=0であり、Xが-NR⁵-である式IVのピラゾールが得られる。あるいはまた、以下に示すように、アルデヒドを用いた式XIIの中間体の還元的アミノ化によっても、式中n=0であり、Xが-NR⁵-である式IVのピラゾールが得られる。

40

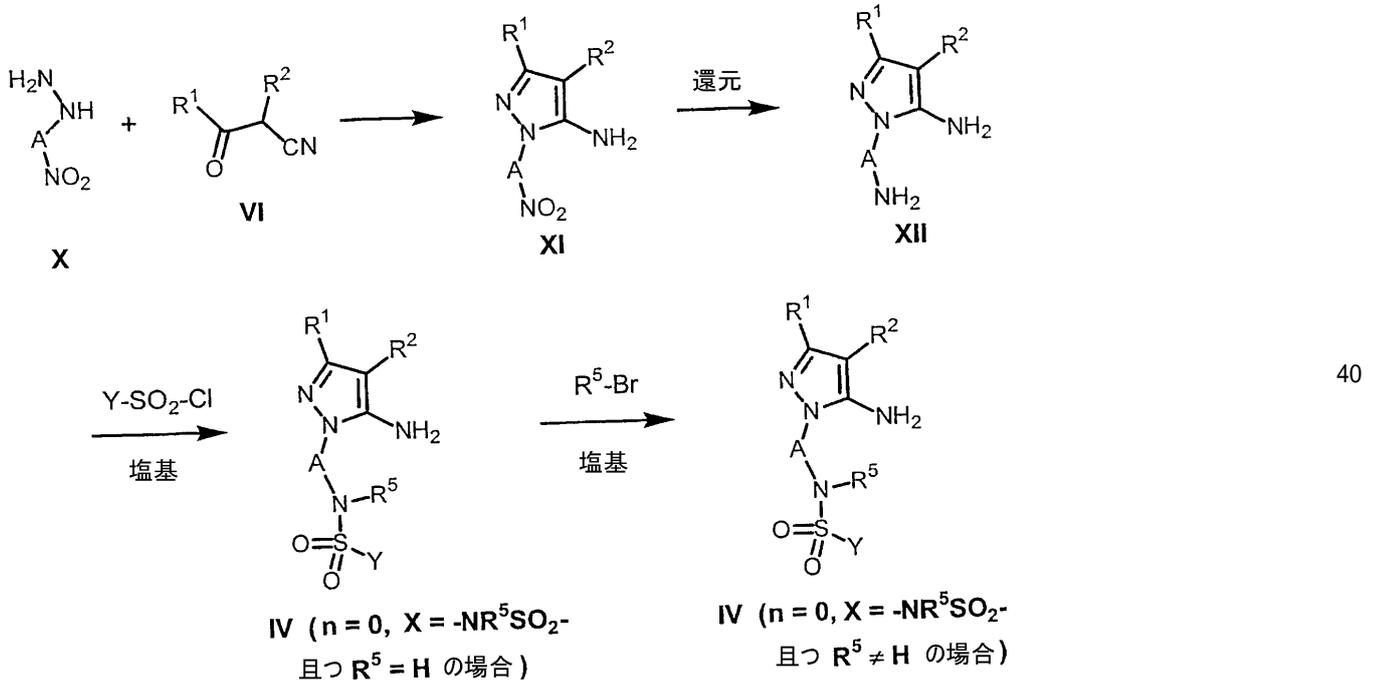
【化19】



【0099】

通常、塩基性条件下での式XIIのアミノピラゾールと塩化スルホニル（例えば、Y - SO₂Cl）とのカップリングにより、式中n = 0であり、Xが -NH - SO₂ - である式IVのアミノピラゾールが得られる。これらのスルホンアミドを、ハロゲン化物試薬（例えば、R⁵ - Br）により、通常、塩基性条件下でさらにアルキル化すると、式中Xが -NR⁵ - SO₂ - である式IVのアミノピラゾールが得られる。

【化20】



【0100】

10

20

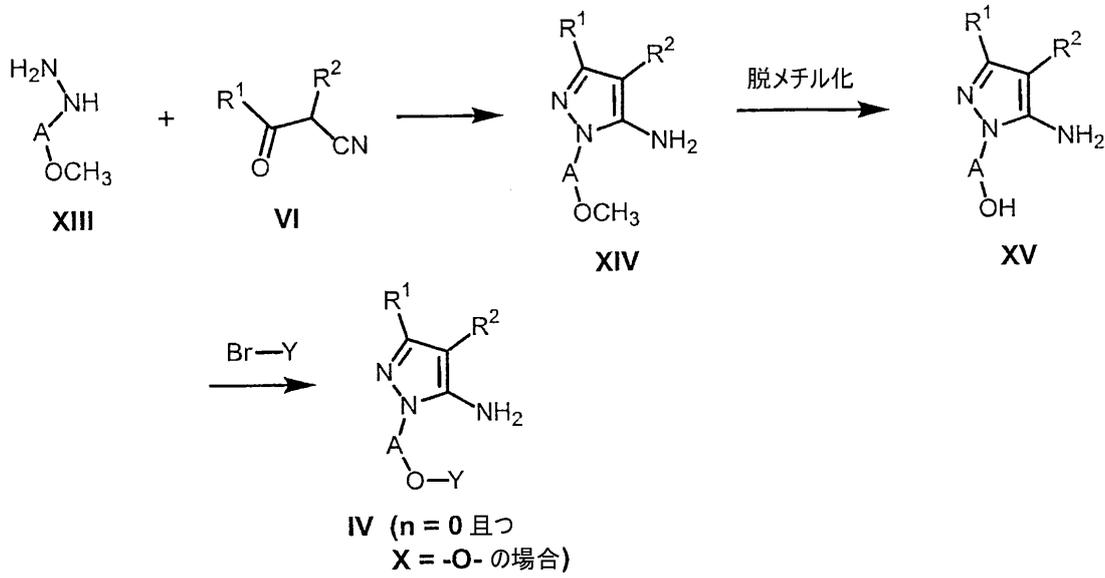
30

40

50

式中、 $n = 0$ であり、 X が $-O-$ である式 IV のアミノピラゾールは、以下のようないくつかの従来工程にて調製できる。式 XIII のメトキシ-アリール-ヒドラジンを式 VI のアミノピラゾールと縮合させ、これを脱メチル化すると、対応する式 XV のヒドロキシ化合物を得ることができる（例えば、三臭化ホウ素、DMF 中メチルチオレート、リチウムのジフェニルホスフィド、又は当該技術分野で知られた同等な試薬の使用により）。さらに、式 XV の中間体を、例えば、アルキルハライド（例えば、 $Y-Br$ 、 $Y-I$ 若しくは $Y-Cl$ ）を用いるアルキル化、又はアルコール（例えば、 $Y-OH$ ）を用いるミツノブ反応によって合成し、式中 $n = 0$ であり、 X が $-O-$ である式 IV のアミノピラゾールを得ることができ得る。

【化 2 1】



【0101】

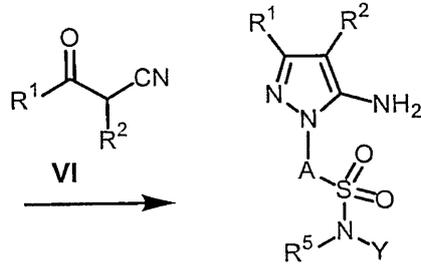
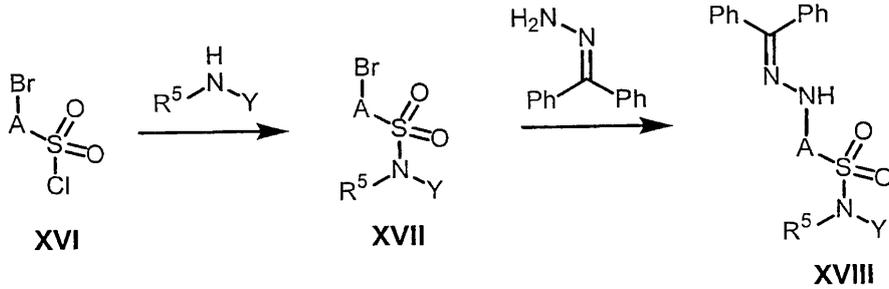
式中、 $n = 0$ であり、 X が $-SO^2NR^5-$ である式 IV のアミノピラゾールは、以下のような標準法によって調製できる。式 XVI のプロモ-アリール-スルホニルクロリドを、アミン $YN(R^5)H$ との反応によって変換して、式 XVII のプロモ-アリール-スルホンアミドを形成し、次いで、これを、ヒドラゾン（例えば、ベンゾフェノンヒドラゾンなど）と反応させ、

10

20

30

【化 2 2】



IV ($n = 0$ 且つ
 $\text{X} = -\text{SO}_2\text{NR}^5-$ の場合)

10

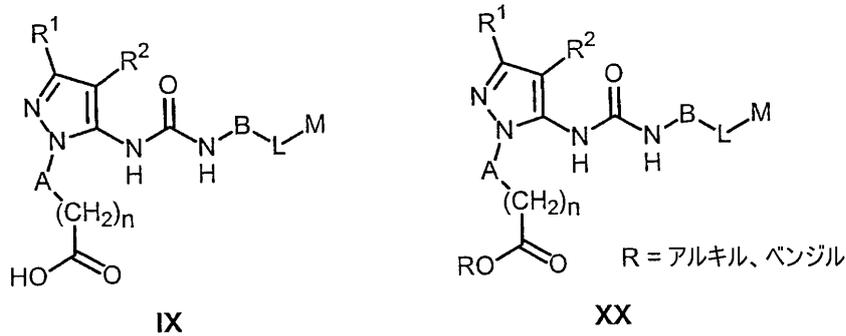
20

式 XVIII の化合物を得ることができる。式 VI のシアノケトンとの縮合により、式中 $n = 0$ であり、 X が $-\text{SO}_2\text{NR}^5-$ である所望の式 IV のアミノピラゾールが提供できる。

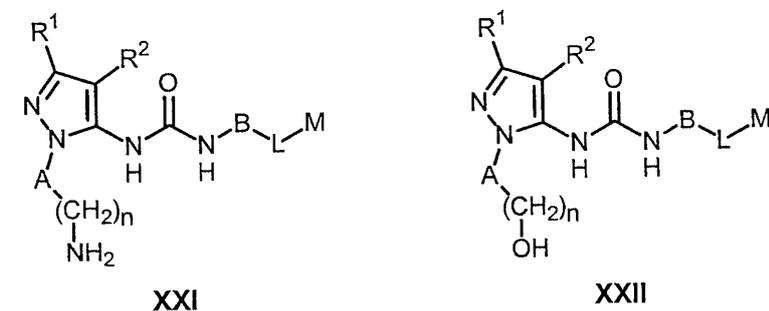
【0102】

上記の合成による変換は、 $-\text{X}-\text{Y}$ 鎖の合成に焦点を当てたものであるが、式 IV の 3-アミノピラゾール中間体の調製に適用されることを意図する。しかしながら、多くの場合、合成の初期の段階で尿素形成を行なって式 IX ~ XXII の重要な尿素中間体に導くことも可能である。次いで、これらの尿素中間体を、上記のものと同様の方法に従ってさらなる反応に供し、所望の $-\text{X}-\text{Y}$ 鎖を形成することができる。

【化 2 3】



30



40

50

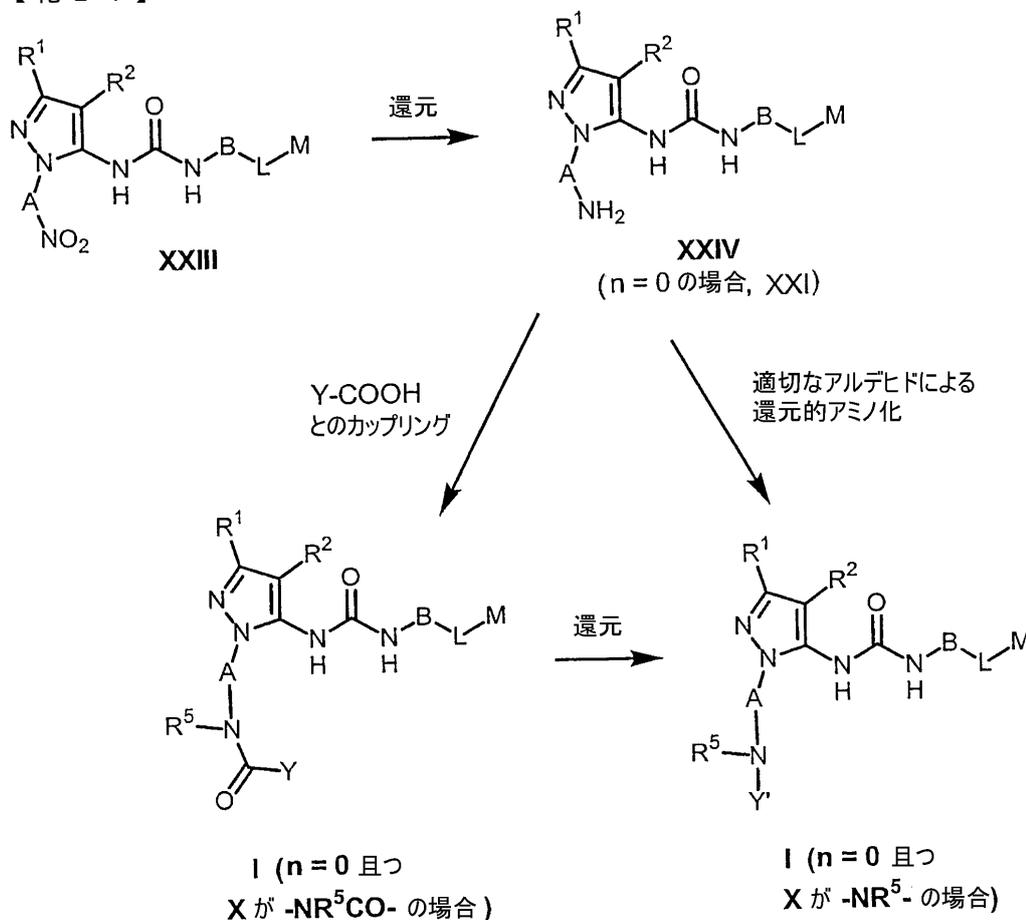
【0103】

例えば、式中 $n = 0$ であり、 X が $-NR^5-$ 又は $-NR^5-C(O)-$ である式 I の化合物は、以下に示すようにして調製できる。この場合、 A 基がニトロ官能基で置換されている式 XXIII の化合物を還元し（例えば、パラジウム炭素によって触媒される水素化により）、関連する式 XXIV のアミノ置換化合物を得る。さらに、式 XXIV の中間体を、カルボン酸（例えば、 $Y-COOH$ など）と適当なカップリング剤とのアミド形成によって合成し、式中 $n = 0$ であり、 X が $-NR^5-C(O)-$ である式 I のピラゾールを得ることができる。これらの化合物の還元により、式中 $n = 0$ であり、 X が $-NR^5-$ である式 I のピラゾールが得られる。あるいはまた、以下に示すように、アルデヒドによる式 XXIV の中間体の還元的アミノ化によっても、式中 $n = 0$ であり、 X が $-NR^5-$ である式 I のピラゾールが得られる。また、式 XXIV の中間体を環状無水物（例えば、無水コハク酸又は無水グルタル酸など）による処理によって合成し、式中 $n = 0$ であり、 X が $-NR^5-C(O)-$ であり、アルキル部分 Y が $Z = -C(O)OH$ で置換されている式 I のピラゾールを得ることができる。また、式 I の特定の化合物に対してさらに反応を行ない、さらなる例の式 I の化合物を作製することも可能である。例えば、式中 X が $-NR^5-$ 及び $R^5 = H$ である式 I の化合物の還元的アミノ化（適当なアルデヒドを用いる）により、式中 X が $-NR^5-$ であり、 R^5 が水素でない式 I の化合物が提供される。また、式中 X が $-NR^5-$ 及び $R^5 = H$ である式 I の化合物と塩化スルファモイル $R^7R^8N-SO_2Cl$ との反応により、式中、 X が $-N(SO_2NR^7R^8)-$ である式 I の化合物が提供される。

10

20

【化24】



30

40

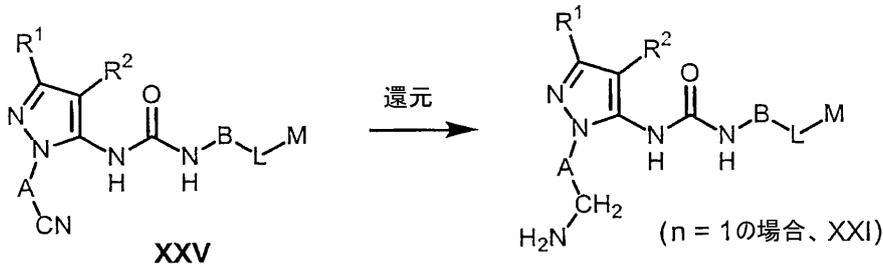
【0104】

式中 $n = 1$ であり、 X が $-NR^5-$ 又は $-NR^5-C(O)-$ である式 I の化合物は、以下に示すようにして調製できる。この場合、 A 基がシアノ官能基で置換されている式 XXV の化合物を還元し（例えば、水素化アルミニウムリチウムの使用により）、式中、 $n =$

50

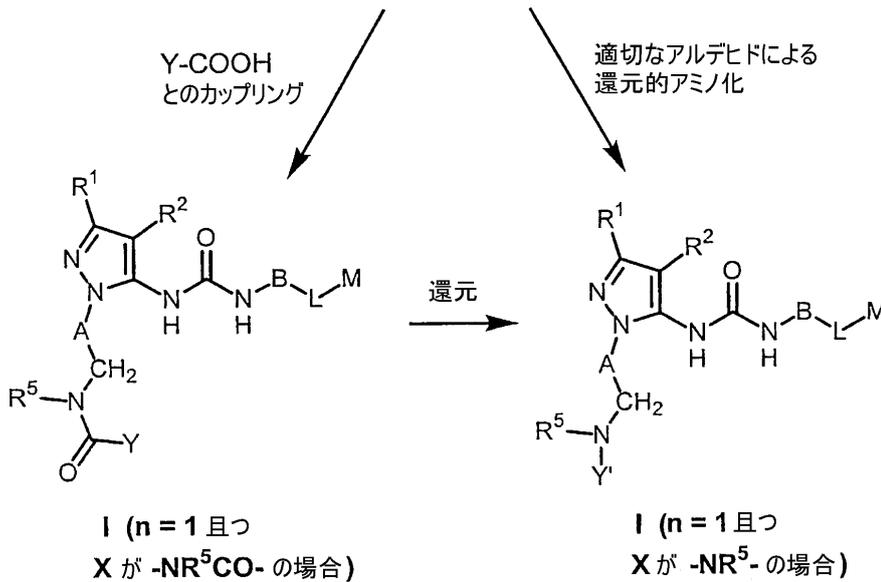
0 であり、X が結合であり、Y が $-CH_2-$ であり Z が $-NH_2$ である式 I の関連するアミノメチレン置換化合物を得る。次いで、上記のものと同様にして、式中 $n = 1$ であり、X が $-NR^5-$ 又は $-NR^5-C(O)-$ である式 I の化合物が、標準的なカップリング反応及び/又は還元的アミノ化反応を適用することにより調製できる。

【化 25】



10

I (n = 0, X = 結合, Y = CH_2 ,
Z = NH_2 の場合)



20

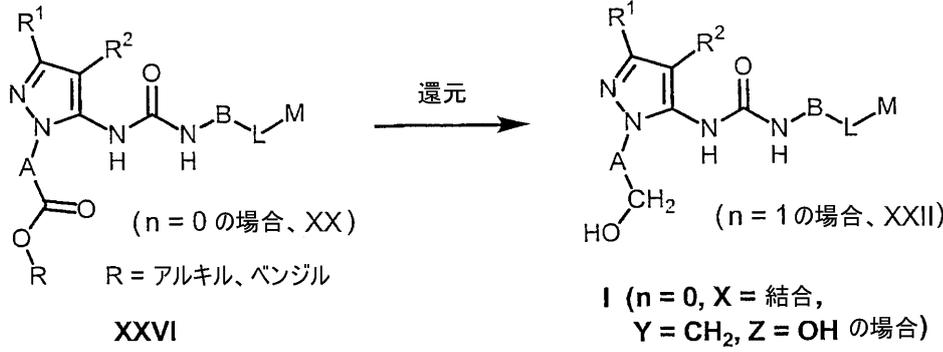
30

【0105】

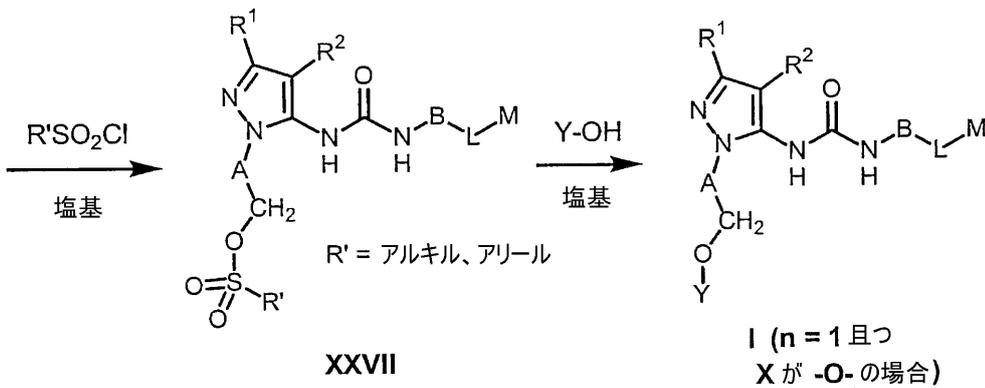
式中 $n = 1$ であり、X が $-O-$ である式 I の化合物は、下記のスキームに示すようにして調製され得る。この場合、A 基がエステル官能基で置換されている式 XXVI の化合物を還元し（例えば、水素化アルミニウムリチウムの使用により）、式中 $n = 0$ であり、X が結合であり、Y が $-CH_2-$ であり、Z が $-OH$ である式 I の関連するヒドロキシメチレン置換化合物を得る。次いで、ヒドロキシ官能基を、例えば変換によって対応するメタン磺酸エステル又は 4-トルエン磺酸エステル（式 XXVII の化合物）へと誘導体化させた後、Y-OH との反応により、式中 $n = 1$ であり、X が $-O-$ である式 I の化合物が得られ得る。

40

【化 2 6】



10



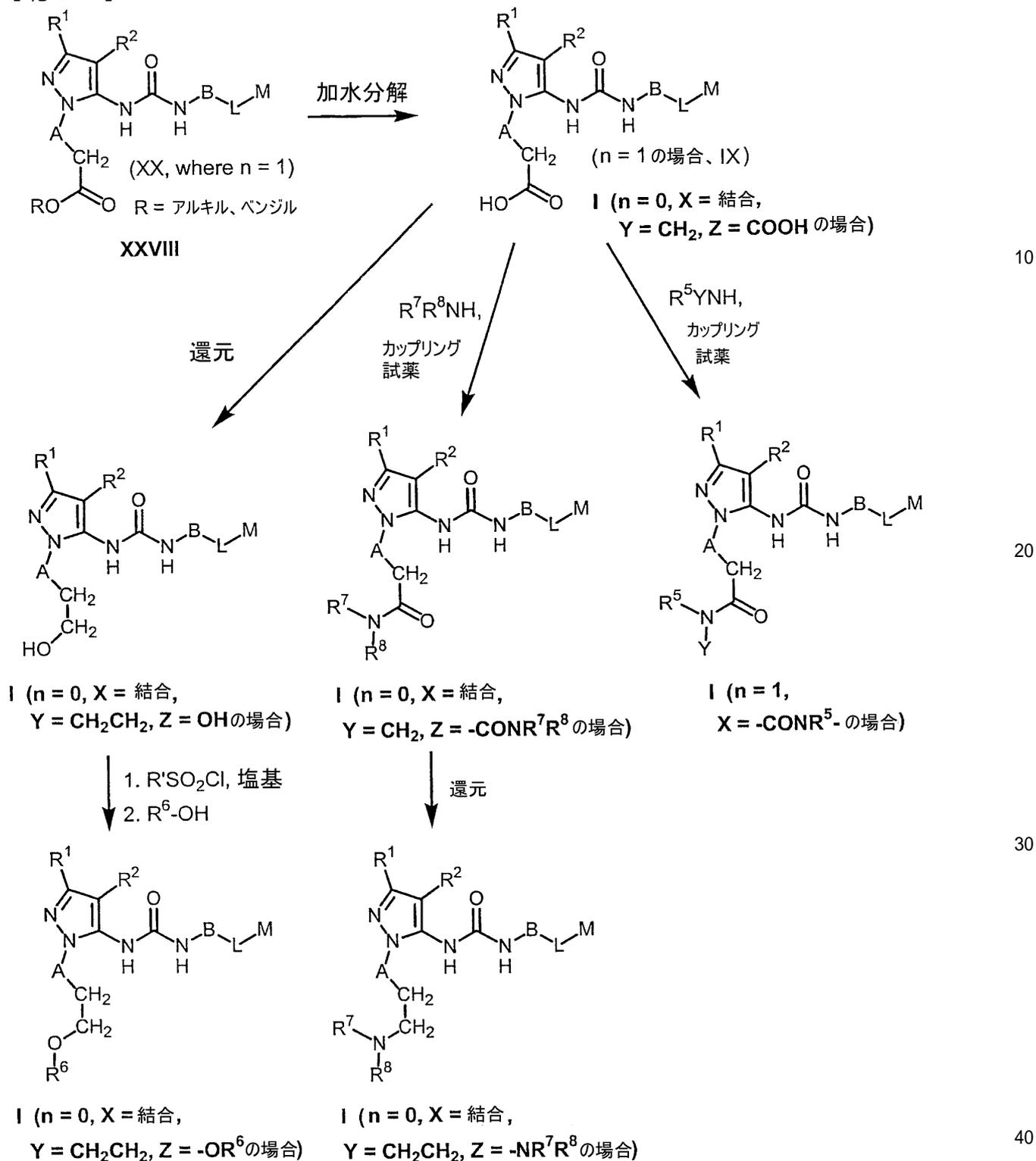
20

【0106】

式 I の化合物のいくつかのさらなる例の調製を、下記のスキームに示す。式 XXVIII の化合物内のエステル官能基は、標準条件下で加水分解され、式中 n = 0 であり、X が結合であり、Y が CH₂ であり、Z = C(O)OH である式 I の化合物が形成できる。この式 I の化合物は、このスキームに示す還元及びアミド - カップリング反応によって種々の他の例の式 I の化合物に変換できる。例えば、アミン R⁷R⁸NH とのアミド - カップリング反応により、式中 n = 0 であり、X が結合であり、Y が CH₂ であり、Z = -C(O)NR⁷R⁸ である式 I の化合物が得られ、続いて還元反応により、式中、n = 0 であり、X が結合であり、Y が CH₂CH₂ であり、Z = -NR⁷R⁸ である式 I の化合物が得られる。

30

【化27】



10

20

30

40

【0107】

式 I の化合物の合成及び式 I の化合物の合成に關与する中間体の合成において使用され得る合成による変換は、当業者に知られているか、又は利用可能なものである。合成的変換を集めたものを、例えば以下のような編集物に見出すことができる：

- J. March. Advanced Organic Chemistry, 第4版; John Wiley: New York (1992)
- R. C. Larock. Comprehensive Organic transformations, 第2版; Wiley-VCH: New York (1999)
- F. A. Carey; R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry, 第2版; Plenum Pres

50

s: New York (1984)

- ・ T.W. Greene; P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版; John Wiley: New York (1999)
- ・ L.S. Hegeus. Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 第2版; University Science Books: Mill Valley, CA(1994)
- ・ L.A. Paquette編. The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: New York (1994)
- ・ A.R. Katritzky; O.Meth-Cohn; CW. Rees編. Comprehensive Organic Functional Group Transformations; Pergamon Press: Oxford, UK(1995)
- ・ G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel編. Comprehensive Organometallic Chemistry; Pergamon Press: Oxford, UK(1982)
- ・ B.M. Trost; I. Fleming. Comprehensive Organic Synthesis;Pergamon Press: Oxford, UK(1991)
- ・ A.R. Katritzky; CW. Rees編. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK(1984)
- ・ A.R. Katritzky; CW.Rees; E.F.V. Scriven編. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Pergamon Press:Oxford, UK(1996)
- ・ C Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor編. Comprehensive Medicinal Chemistry. Pergamon Press: Oxford, UK(1990)

10

20

【 0 1 0 8 】

また、合成方法論及び関連するトピックスを再検討する概説としては、Organic Reactions; John Wiley: New York; Organic Syntheses; John Wiley: New York; Reagents for Organic Synthesis: John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA; 及び Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Germanyが挙げられる。さらにまた、合成による変換のデータベースとしては、Chemical Abstracts (これは、CAS OnLine 又は SciFinder のいずれかを用いて検索し得る)、Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein) (これは、SpotFire を用いて検索し得る)、及び REACCS が挙げられる。

30

【 0 1 0 9 】

本発明の化合物の組成物

本発明はまた、1種類以上の本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。このような組成物を利用し、それを必要とする患者への投与によって、所望の薬理学的効果が達成できる。患者は、本発明の目的では、特定の状態又は疾患の治療を必要とする哺乳動物であり、ヒトを含む。したがって、本発明は、薬剤学的に許容し得る担体及び医薬有効量の本発明の化合物又はその塩から構成される医薬組成物を包含する。薬剤学的に許容し得る担体は、好ましくは、活性成分の有効な活性が一貫している濃度で患者に対して比較的無毒性で無害であり、したがって、いかなる担体に起因し得る副作用が活性成分の有益な効果が損なわれない担体である。化合物の医薬有効量は、好ましくは、具体的な治療対象の状態に対して成果をもたらすか、又は影響を及ぼす量である。本発明の化合物は、当該技術分野でよく知られた薬剤学的に許容し得る担体とともに、任意の有効な従来の投薬単位形態 (例えば、即時放出性、徐放性及び時限的放出性の調製物) を用い、経口、非経口、局所、経鼻、眼内、光学的、舌下、直腸、経膈などで投与され得る。

40

【 0 1 1 0 】

経口投与のためには、この化合物は、固形又は液状調製物、例えば、カプセル、丸剤、錠剤、トローチ、舐剤、メルト (melt)、散剤、溶液剤、懸濁剤又は乳剤、などに製剤化でき、医薬組成物の製造のための当該技術分野で知られた方法に従って調製できる。固形の単位投薬形態は、例えば、界面活性剤、滑剤、並びに不活性充填剤、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム、及びコーンスターチなどを含有する通常の硬質又は

50

軟質殻ゼラチン型のものであり得るカプセルであることができる。

【0111】

別の実施形態では、本発明の化合物は、従来の錠剤基剤、例えば、ラクトース、スクロース及びコーンスターチを、バインダー、例えば、アカシア、コーンスターチ又はゼラチン、投与後の錠剤の崩壊及び溶解補助することを意図するものである崩壊剤、例えば、ポテトスターチ、アルギン酸、コーンスターチ、及びグアガム、トラガカントガム、アカシア、錠剤の造粒の流動を改善すること、及び錠剤材料の錠剤用ダイ及びパンチの表面への附着を抑制することを意図するものである滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸、又はマグネシウム、カルシウム若しくは亜鉛のステアリン酸塩、錠剤の美的品質を増大すること、及びこれらを患者にとって一層受け入れ易いものとすることを意図するものである色素、着色剤及び香味料、例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油、若しくはチェリーフレーバーとの組合せで用いて、錠剤化することができる。経口用液状投薬形態における使用に好適な賦形剤としては、リン酸二カルシウム及び希釈剤、例えば水及びアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、及びポリエチレンアルコールが挙げられ、薬剤学的に許容し得る界面活性剤、懸濁剤又は乳化剤の添加を伴うか又は伴わない。種々の他の材料が、コーティングとして、あるいは投薬単位の物理的形態を修正するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤又はカプセルは、シェラック、糖又は両者でコートすることができる。

10

【0112】

分散性の粉末及び顆粒は、水性懸濁剤の調製に好適である。これらは、活性成分と、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種類以上の保存料との混合を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、すでに上記したものにより例示されている。さらなる賦形剤、例えば、上記の甘味剤、香味剤及び着色剤を存在させてもよい。

20

【0113】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってよい。油相は、植物油（例えば液状パラフィンなど）又は植物油の混合物であってよい。好適な乳化剤は、（1）天然に存在するゴム、例えば、アラビアゴム及びトラガカントガムなど、（2）天然に存在するホスファチド、例えば、大豆及びレシチンなど、（3）脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来するエステル又は部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、（4）前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい。エマルジョンはまた、甘味剤及び香味料を含有してよい。

30

【0114】

油性懸濁液は、活性成分を、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナツ油）、又は鉱物油（例えば、流動パラフィン）などに懸濁することにより製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ろう、ハードパラフィン又はセチルアルコールを含有してよい。また、この懸濁液は、1種類以上の保存剤、例えば、エチル又はn-プロピル p-ヒドロキシ安息香酸塩；1種類以上の着色剤；1種類以上の香味料；及び1種類以上の甘味剤（例えば、スクロース又はサッカリン）を含有してよい。

【0115】

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースなどを用いて製剤化してよい。また、かかる製剤は、粘滑剤、並びに保存料（例えば、メチルパラベン及びプロピルパラベン）並びに香味剤及び着色剤を含有してよい。

40

【0116】

本発明の化合物はまた、非経口、すなわち皮下、静脈内、眼球内、滑液嚢内、筋肉内、又は腹腔内で、この化合物の注射可能な投薬形態で、好ましくは、生理的に許容し得る希釈剤にて医薬用担体とともに投与してよい。医薬用担体は、滅菌した液体又は液体の混合物、例えば、水、生理食塩水、デキストロース水溶液及び関連する糖溶液など、アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール又はヘキサデシルアルコールなど、グリコー

50

ル、例えば、プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなど、グリセロールケタール、例えば、2,2-ジメチル1,1-ジオキソラン-4-メタノールなど、エーテル、例えば、ポリ(エチレングリコール)400など、油、脂肪酸、脂肪酸エステル又は脂肪酸グリセリド又はアセチル化脂肪酸グリセリドであってよく、薬剤学的に許容し得る界面活性剤、例えば、石鹼又は界面活性剤、懸濁剤、例えば、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはカルボキシメチルセルロースなど、又は乳化剤及び他の医薬用アジュバントなどの使用を伴っても伴わなくてもよい。

【0117】

本発明の非経口用製剤において使用できる油の例示は、石油、動物、植物又は合成起源のもの、例えば、ピーナツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ペトロラタム及び鉱物油である。好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸及びミリスチン酸が挙げられる。好適な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルである。好適な石鹼としては、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、好適な界面活性剤としては、カチオン系界面活性剤、例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライド、及びアルキルアミン酢酸塩；アニオン系界面活性剤、例えば、アルキル、アリール、及びオレフィンスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテル、及びモノグリセリドの硫酸塩、並びにスルホコハク酸塩；非イオン系界面活性剤、例えば、脂肪族アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、及びポリ(オキシエチレンオキシプロピレン)又はエチレンオキシド若しくはプロピレンオキシドのコポリマー；並びに両性界面活性剤、例えば、アルキル- -アミノプロピオン酸塩、及び2-アルキルイミダゾリン第4級アンモニウム塩、並びに混合物が挙げられる。

【0118】

本発明の非経口用組成物は、典型的には、約0.5重量%～約25重量%の活性成分を溶液上で含有する。保存剤及び緩衝剤もまた、好都合に使用されてよい。注射部位での刺激を最小限に抑制又は排除するため、かかる組成物は、好ましくは約12～約17の親水性・親油性バランス(HLB)を有する非イオン系界面活性剤を含有し得る。かかる製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは、約5重量%～約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記のHLBを有する単一の成分であってよく、所望のHLBを有する2種類以上の成分の混合物であってよい。

【0119】

非経口用製剤に使用される界面活性剤の例示は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルに分類されるもの、例えば、モノオレイン酸ソルビタン及びエチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物(プロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される)である。

【0120】

医薬組成物は、滅菌した注射用水性懸濁液の形態であってよい。かかる懸濁液は、公知の方法に従い、適当な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアゴム；分散剤又は湿潤剤(これは、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチンなど、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカ-エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなど、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る)を用いて製剤化してよい。

【0121】

滅菌した注射用調製物はまた、無毒性の非経口に許容し得る希釈剤又は溶媒中の滅菌し

た注射用の溶液又は懸濁液であってよい。使用され得る希釈剤及び溶媒は、例えば、水、リンゲル溶液、等張性塩化ナトリウム溶液及び等張性グルコース溶液である。また、滅菌した固定油は、溶媒又は懸濁媒体として簡便に用いられる。この目的のため、任意のメーカーの固定油、例えば合成のモノ-又はジグリセリドが使用され得る。また、オレイン酸の脂肪酸を注射用物質の調製に使用してもよい。

【0122】

本発明の組成物はまた、薬物の直腸投与のための控剤の形態で投与してよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適当な非刺激性賦形剤と混合することにより調製できる。かかる材料は、例えば、ココアバター及びポリエチレングリコールである。

10

【0123】

本発明の方法において用いられる別の製剤では、経皮送達デバイス(「パッチ」)を用いる。かかる経皮パッチは、制御された量での本発明の化合物の連続的又は非連続的浸出を提供するために使用してよい。医薬品の送達のための経皮パッチの構成及び使用は、当該技術分野でよく知られている(例えば、1991年6月11日に発行された米国特許第5,023,252号(引用により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。かかるパッチは、医薬品の連続的、パルス型、又は要時送達用に構成してよい。

【0124】

非経口投与のための制御放出製剤としては、当該技術分野で知られたりポソーム系、高分子マイクロスフェア及び高分子ゲル製剤が挙げられる。

20

【0125】

医薬組成物は、患者に対して機械的送達デバイスにより導入することが望ましく又は必要なことがあり得る。医薬品の送達のための機械的送達デバイスの構成及び使用は、当該技術分野でよく知られている。例えば、薬物を直接脳に投与するための直接的な手法は、通常、血液脳関門へのバイパス形成のための薬物送達用カテーテルを患者の脳室系内に配置することを伴う。身体の特定の解剖学的領域への薬剤の輸送に使用されるかかる埋込み可能な送達システムの一例は、1991年4月30日に発行された米国特許第5,011,472号に記載されている。

【0126】

また、本発明の組成物は、必要又は所望により、一般的に担体又は希釈剤と呼ばれる他の従来の薬剤学的に許容し得る配合成分を含有し得る。かかる組成物を適切な投薬形態に調製するには、慣用手順が利用され得る。かかる成分及び手順としては、下記の参考文献(その各々は、引用により本明細書に組み込まれる): Powell, M. F.ら, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States(1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; 及び Nema, S.ら, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171に記載されているものが挙げられる。

30

【0127】

組成物を、その意図する投与経路用に製剤化するために適宜使用されている汎用的な医薬用成分としては、以下のものが挙げられる:

40

酸性化剤(例としては、限定されないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられる);

アルカリ化剤(例としては、限定されないが、アンモニア溶液、アンモニウム炭酸塩、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが挙げられる);

吸着剤(例としては、限定されないが、粉末化されたセルロース及び活性炭が挙げられる);

エアロゾル噴射剤(例としては、限定されないが、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 F_2Cl

50

C - C C l F₂ 及び C C l F₃ が挙げられる)

空気置換剤 (例としては、限定されないが、窒素及びアルゴンが挙げられる) ;

抗真菌性保存剤 (例としては、限定されないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが挙げられる) ;

抗菌性保存剤 (例としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀及びチメロサルが挙げられる) ;

抗酸化剤 (例としては、限定されないが、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ヒドロリン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウムが挙げられる) ;

結合材料 (例としては、限定されないが、ブロックポリマー、天然及び合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサン並びにスチレン - ブタジエンコポリマーが挙げられる) ;

緩衝剤 (例としては、限定されないが、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられる)

担体 (例としては、限定されないが、アカシアシロップ、芳香族シロップ、芳香族エリキシル剤、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱物油、ピーナッツ油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射剤及び静菌性注射用水が挙げられる)

キレート化剤 (例としては、限定されないが、エデト酸二ナトリウム及びエデト酸が挙げられる)

着色剤 (例としては、限定されないが、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメル及び赤酸化鉄が挙げられる) ;

清澄剤 (例としては、限定されないが、ベントナイトが挙げられる) ;

乳化剤 (例としては、限定されないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン 50 モノステアリン酸塩が挙げられる) ;

カプセル化剤 (例としては、限定されないが、ゼラチン及びセルロースアセテートフタレートが挙げられる)

香味剤 (例としては、限定されないが、アニス油、シナモン油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油及びバニリンが挙げられる) ;

保湿剤 (例としては、限定されないが、グリセロール、プロピレングリコール及びソルビトールが挙げられる) ;

研和剤 (例としては、限定されないが、鉱物油及びグリセリンが挙げられる) ;

油類 (例としては、限定されないが、ラッカセイ油、鉱物油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油及び植物油が挙げられる) ;

軟膏基剤 (例としては、限定されないが、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏、及びローズ水軟膏が挙げられる) ;

浸透性向上剤 (経皮送達) (例としては、限定されないが、モノヒドロキシ又はポリヒドロキシアルコール、一価又は多価アルコール、飽和又は不飽和脂肪族アルコール、飽和又は不飽和脂肪族エステル、飽和又は不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、ケファリン、テルペン類、アミド、エーテル、ケトン及び尿素が挙げられる)

可塑剤 (例としては、限定されないが、フタル酸ジエチル及びグリセロールが挙げられる) ;

溶媒 (例としては、限定されないが、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱物油、オレイン酸、ピーナッツ油、精製水、注射用水、滅菌注射用

10

20

30

40

50

水及び灌流用滅菌水が挙げられる)；

硬化剤(例としては、限定されないが、セチルアルコール、セチルエステルワックス、微晶質ワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白ロウ及び黄ロウが挙げられる)；

挫剤用基剤(例としては、限定されないが、ココアバター及びポリエチレングリコール(混合物)が挙げられる)；

界面活性剤(例としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、ノンオキシノール10、オクトキシノール9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム及びモノパルミチン酸ソルビタンが挙げられる)；

懸濁化剤(例としては、限定されないが、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカント及びビーガムが挙げられる)； 10

甘味剤(例としては、限定されないが、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトール及びスクロースが挙げられる)；

錠剤用固結防止剤(例としては、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム及びタルクが挙げられる)；

錠剤用結合剤(例としては、限定されないが、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、打錠用糖、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース液、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドン、及びプレゼラチン化デンプンが挙げられる)； 20

錠剤及びカプセル用希釈剤(例としては、限定されないが、二塩基性のリン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微晶質セルロース、粉末化されたセルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムリン酸塩、ソルビトール及びデンプンが挙げられる)；

錠剤用コーティング剤(例としては、限定されないが、グルコース液、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレート及びシェラックが挙げられる)； 30

錠剤用直接打錠賦形剤(例としては、限定されないが、二塩基性リン酸カルシウムが挙げられる)；

錠剤用崩壊剤(例としては、限定されないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微晶質セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びデンプンが挙げられる)；

錠剤用流動促進剤(例としては、限定されないが、コロイド状シリカ、コーンスターチ及びタルクが挙げられる)；

錠剤用滑剤(例としては、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、ステアリン酸及びステアリン酸亜鉛が挙げられる)；

錠剤/カプセル用不透明化剤(例としては、限定されないが、二酸化チタンが挙げられる)； 40

錠剤用研磨剤(例としては、限定されないが、カルナウバロウ及び白ロウが挙げられる)；

増粘剤(例としては、限定されないが、蜜ロウ、セチルアルコール及びパラフィンが挙げられる)；

等張化剤(例としては、限定されないが、デキストロース及び塩化ナトリウムが挙げられる)；

粘性増加剤(例としては、限定されないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム及びトラガカントが挙げられる)；並びに 50

湿潤剤（例としては、限定されないが、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、及びポリオキシエチレンステアレートが挙げられる）。

【0128】

本発明による医薬組成物は、以下のものを例示することができる。

滅菌静注（IV）溶液： 所望の本発明の化合物の5 mg/mL溶液を、滅菌された注射用水を用いて作製し得、必要であればpHを調整する。この溶液を、投与のために1~2 mg/mLまで滅菌5%デキストロースにより希釈し、IV注入液として約60分にわたって投与する。

IV投与用凍結乾燥粉末： 滅菌調製物を、(i) 100~1000 mgの所望の本発明の化合物を凍結乾燥粉末として、(ii) 32~327 mg/mL クエン酸ナトリウム、及び(iii) 300~3000 mgのデキストラン40を用いて調製することができる。この製剤を、滅菌された注射用生理食塩水又はデキストロース5%を用いて10~20 mg/mLの濃度に還元し、これを、生理食塩水又はデキストロース5%で0.2~0.4 mg/mLにさらに希釈し、IVボラス又はIV注入により15~60分にわたって投与する。

筋注用懸濁液： 以下の溶液又は懸濁液を、筋肉内注射用に調製することができる：

- 50 mg/mLの所望の水に不溶性の本発明の化合物
- 5 mg/mL カルボキシメチルセルロースナトリウム
- 4 mg/mL TWEEN 80
- 9 mg/mL 塩化ナトリウム
- 9 mg/mL ベンジルアルコール

硬質殻カプセル剤： 多数の単位のカプセルを、標準的なツーピース式ハードゼラチンカプセルのそれぞれに、100 mgの粉末化された活性成分、150 mgのラクトース、50 mgのセルロース及び6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより調製する。

軟質ゼラチンゼラチンカプセル剤： 活性成分を消化性油（例えば、大豆油、綿実油又はオリーブ油など）中に含む混合物を調製し、容積移送式ポンプにより溶解ゼラチン内に注入し、100 mgの活性成分を含有する軟質ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥する。活性成分は、ポリエチレングリコール、グリセリン及びソルビトールの混合物中に溶解させ、水混和性の医薬品混合物を調製することができる。

錠剤： 多数の錠剤を、投薬単位が、100 mgの活性成分、0.2 mgのコロイド状二酸化ケイ素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微晶質セルロース、11 mgのデンプン、及び98.8 mgのラクトースとなるように、従来の手順によって調製する。嗜好性を増加させるため、上品さ及び安定性を改善するため、又は吸収を遅延させるために、適切な水性及び非水性コーティングを施してよい。

即時放出錠剤/カプセル剤： これらは、従来法及び新規な方法によって作製される固形の経口投薬形態である。これらの単位は、経口で、即時溶解及び薬の送達用の水なしで摂取される。活性成分は、例えば、糖、ゼラチン、ペクチン及び甘味剤などの成分を含有する液体中に混合する。このような液体は、フリーズドライ及び固相抽出法手法によって固形錠剤又はカプレットに固化させる。この薬物化合物は、水の必要のない即時放出を意図する多孔質マトリクスが作製されるように、粘弾性で熱弾性の糖及びポリマー又は発泡成分とともに圧縮してよい。

【0129】

過剰増殖性障害の治療方法

本発明は、哺乳動物の過剰増殖性障害を治療するための、上記の化合物（式Iの化合物、その塩、立体異性体、エステルなど）及びその組成物の使用方法に関する。この方法は、この障害を治療するのに有効な量の本発明の化合物（式Iの化合物又は薬剤学的に許容し得るその塩、異性体、又はエステルなど）を、その必要がある哺乳動物（ヒトを含む）に投与することを含む。過剰増殖性障害としては、限定されないが、

10

20

30

40

50

例えば、乾癬、ケロイド、並びに皮膚に罹る他の肥大、良性前立腺肥大（BPH）、充実腫瘍、例えば、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭部及び頸部、甲状腺、副甲状腺の癌など、並びにその遠位転移が挙げられる。また、かかる障害にはリンパ腫、肉腫、及び白血病も含まれる。

【0130】

乳癌の例としては、限定されないが、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、腺管上皮内癌、及び小葉上皮内癌が挙げられる。

【0131】

気道の癌の例としては、限定されないが、小細胞及び非小細胞肺癌、並びに気管支腺腫及び胸膜肺芽腫が挙げられる。

【0132】

脳の癌の例としては、限定されないが、脳幹及び下垂体の神経膠腫、小脳及び大脳の星状細胞腫、髄芽腫、脳室上衣細胞腫、並びに神経外胚葉性の及び松果体の腫瘍が挙げられる。

【0133】

男性生殖器の腫瘍としては、限定されないが、前立腺及び睾丸の癌が挙げられる。女性生殖器の腫瘍としては、限定されないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣及び外陰部の癌、並びに子宮の肉腫が挙げられる。

【0134】

消化管の腫瘍としては、限定されないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸、及び唾液腺癌が挙げられる。

【0135】

尿路の腫瘍としては、限定されないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、及び尿道口癌が挙げられる。

【0136】

眼の癌としては、限定されないが、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫が挙げられる。

【0137】

肝臓癌の例としては、限定されないが、肝細胞癌（fibrolamellar変異型を伴う、若しくは伴わない肝細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）、及び混合型肝細胞癌が挙げられる。

【0138】

皮膚癌としては、限定されないが、扁平上皮癌、カボジ肉腫、悪性黒色種、メルケル細胞皮膚癌、及び非メラノーマ皮膚癌が挙げられる。

【0139】

頭頸部癌としては、限定されないが、喉頭/下咽頭/鼻腔咽頭/口腔咽頭癌、及び口唇及び口腔癌が挙げられる。

【0140】

リンパ腫としては、限定されないが、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキン病、及び中枢神経系のリンパ腫が挙げられる。

【0141】

肉腫としては、限定されないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、及び横紋筋肉腫が挙げられる。

【0142】

白血病としては、限定されないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、及びヘアリー細胞白血病が挙げられる。

【0143】

これらの障害は、ヒトにおいて充分特徴付けされているが、他の哺乳動物においても同様の病因で存在し、本発明の薬剤組成物を投与することにより治療し得る。

【0144】

血管新生の不適切で異所性の発現は、生物に対して有害であり得る。多数の病理学的状態が、異質な血管の成長と関連している。これらとしては、例えば、糖尿病性網膜症、虚

10

20

30

40

50

血性網膜静脈閉塞症、及び未熟児網膜症 (Aielloら New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480 ; Peerら Lab. Invest. 1995, 72, 638)、加齢黄斑変性 (AMD; Lopezら Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855を参照のこと)、血管新生緑内障、乾癬、水晶体後線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、血管移植片再狭窄などが挙げられる。また、癌性の及び新生物性の組織に伴う血液供給の増加は、成長を促し、急速な腫瘍の増大及び転移をもたらす。さらにまた、腫瘍における新しい血管及びリンパ管の成長は、脱出経路を反乱した細胞に提供し、転移及び結果としての癌の播種を促す。したがって、本発明の化合物は、任意の前述の血管新生性障害の治療及び/又は予防するために利用し得る。

【0145】

過剰増殖性障害の治療に有用な化合物を評価するための公知の標準的な実験手法に基づき、標準的な毒性試験によって、及び哺乳動物において上記に特定した状態の治療の判定のための標準的な薬理学的アッセイによって、及びこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の医薬の結果との比較によって、各所望の適応症の治療のための本発明の化合物の有効な投薬量は、容易に決定し得る。これらの状態の1つの治療において投与される活性成分の量は、用いる具体的な化合物及び投薬単位、投与様式、治療期間、治療対象の患者の年齢及び性別、並びに治療対象の状態の性質及び程度などの考慮事項に応じて広い範囲で変更することができる。

【0146】

投与される活性成分の総量は、一般的に、約0.001mg/kg~約200mg/kg 体重/日、好ましくは、約0.01mg/kg~約20mg/kg 体重/日の範囲である。投薬スケジュールの選択は、癌などの増殖性障害の治療のための薬物の有効性及び安全性を最大にするために、特に重要であることに注意されたい。臨床的に有用な投薬スケジュールは、1日3回の投薬から4週間に1回の投薬の範囲である。また、患者が一定期間の間、投薬を受けない「休薬期間」は、薬理学的効果及び耐容性との全体的なバランスに有益であり得る。単位投薬量は、約0.5mg~約1500mgの活性成分を含有し得、1日1回以上又は1日1回未満で投与され得る。注射(例えば、静脈内、筋肉内、皮下)及び非経口用注射、並びに輸液手法の使用による投与のための平均1日投与量は、好ましくは0.01~200mg/kg全体重である。平均の1日の直腸用投薬処方計画は、好ましくは0.01~200mg/kg全体重である。平均の1日の腔用投薬処方計画は、好ましくは0.01~200mg/kg全体重である。平均の1日の局所投薬処方計画は、好ましくは0.1~200mg/kgであり、1日1~4回の間で投与される。経皮用濃度は、好ましくは、0.01~200mg/kgの日用量を維持するのに必要とされる濃度である。平均の1日の吸入投薬処方計画は、好ましくは0.01~100mg/kg全体重である。

【0147】

もちろん、各患者に対する具体的な初期及び継続投薬処方計画は、担当診断医によって判定される状態の性質及び重篤度、用いる具体的な化合物の活性、患者の年齢及び一般健康状態、投与期間、投与経路、薬物の排泄速度、併用薬物などに応じて異なる。本発明の化合物又は薬剤学的に許容し得るその塩若しくはエステル又はその組成物の所望される治療様式及び投薬回数について、当業者は、従来の治療検査を用いて確認することができる。

本発明の化合物は、単独の医薬品として、又はその併用が許容し得ない有害効果を引き起こさない1種類以上の他の医薬品との組合せで、投与され得る。例えば、本発明の化合物は、既知の抗過剰増殖性又は他の適応症の薬剤などと、並びにその混合物及び組合せと組合せ得る。

さらなる医薬品は、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン (alfaferron)、アイトレチノイン、アロプリノール、アロプリム (aloprim)、アロキシ (aloxi)、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメット (anzmet)、アラネスプ、アルグラビン (arglabin)、

10

20

30

40

50

三酸化ニヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、BCG若しくはtice株
 BCG、ベスタチン、酢酸ベタメサゾン、リン酸ベタメサゾンナトリウム、ベキサロテン
 、プレオマイシン硫酸塩、プロクスウリジン、ポルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニ
 ン、キャンパス、カペシタピン、カルボプラチン、カゾデックス、セフェソン (cefesone
)、セルモロイキン、セルビジン (cerubidine)、クロラムブシル、シスプラチン、クラ
 ドリピン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジ
 ン、ダクチノマイシン、ダウノキソム (DaunoXome)、デカドロン、リン酸デカドロン、
 デレストロゲン (delestrogen)、デニロイキンディフチトクス、デボ・メドロール、デ
 スロレリン、デクスラゾキサソ、ジエチルスチルベストロール、ダイフルカン、ドセタキ
 セル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、DW-166HC、エリガード、エ
 リテック、エレンス (ellence)、エメンド、エピルピシン、エポエチンアルファ、エポ
 ジェン、エプタプラチン (eptaplatin)、エルガミゾール (ergamisol)、エストレース
 、エストラジオール、リン酸塩エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール
 、エチオール、エチドロン酸、エトポフォス、エトポシド、ファドロゾール、ファルスト
 ン (farston)、フィルグラスチム、フィナステリド、フィルグラスチム、プロクスウリ
 ジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオロデオキシウリジン-リン酸、5 - フ
 ルオロウラシル (5-FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルメスタン、フォス
 テアピン (fosteabine)、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムスタ
 ピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、塩酸グラニセトロン、ヒス
 トレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリスロ -ヒドロキシノニルアデニン、ヒ
 ドロキシ尿素、イブリツモマブ・チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、インタ
 ーフェロン、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2 A、インターフェロン
 - 2 B、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、インターフェロン
 、インターフェロン - 1 a、インターロイキン - 2、イントロンA、イレッサ、イリノ
 テカン、カイトリル、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、ロ
 イ酢酸プロリド、レバミゾール、レボホリナートカルシウム (levofolinic acid calcium
 salt)、レボトロイド、レボキシル、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレ
 タミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファ
 ラン、メネスト、6 - メルカプトプリン、メスナ、メソトレキセート、メトピックス (me
 tvix)、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロ
 ン、モドレナル、ミオセツト (Myocet)、ネダプラチン、ニューラスタ、ニューメガ、ニ
 ユーボゲン、ニルタミド、ノルパデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチド、塩酸
 オンダンセトロン、オラブレド (orapred)、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペデ
 ィアブレド (pediapred)、ペグアスパルガーゼ、ペガシス (Pegasys)、ペントスタチン
 、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィマーナト
 リウム、ブレドニムスチン (Prednimustine)、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プレマ
 リン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、レビフ、エチドロン酸レニウ
 ム - 1 8 6、リツキシマブ、ロフェロン - A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン
 、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソルメドロール、スパ
 ルホス酸 (sparfosic acid)、幹細胞療法、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム - 8
 9、シントロイド、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン (ta
 stolactone)、タキソテル、テセロイキン、テモゾロマイド、テニポシド、プロピオン
 酸テストステロン、テストレド (testred)、チオグアニン、チオテパ、サイロトロピン
 、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオサ
 ルファン、トレチノイン、トレキサール (trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキ
 セート、酢酸トリプトレリン、パモン酸トリプトレリン、UFT、ウリジン、バルルピシ
 ン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ピル
 リジン、ザインカード、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ABI-007、アコルピフェ
 ン (acolbifene)、アクティミューン (actimmune)、アフィニタック、アミノプテリン
 、アルゾキシフェン、アソプリスニル (asoprisnil)、アタメスタン、アトラセンタン、

10

20

30

40

50

BAY 43-9006、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス (celebrex)、セツキシマブ、クリスナトール、酢酸シプロテロン、デシタピン、DN-101、ドキシソルピシン - MTC、dSLIM、デュタステライド、エドテカリン、エフロルニチン (eflornithine)、エキサテカン、フェンレチニド (fenretinide)、ヒスタミンジヒドロクロライド、ヒストレリンヒドロゲル インプラント、ホルミウム - 166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロン、イントロン - PEG、イキサベピロン (ixabepilone)、スカシガイヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、リブラ (libra)、ロナファルニブ (lonafarnib)、ミプロキシフェン (miproxifene)、ミノドロネート (minodronate)、MS-209、リボソーム MTP-PE、MX-6、ナファレリン (nafarelin)、ネモルピシン (nemorubicin)、ネオバスタット、ノラトレキセド (nolatrexed)、オブリメルセン (oblimersen)、オンコ - TCS、オシデム (osidem)、ポリグルタミン酸パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、PN-401、QS-21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ (ranpirnase)、13 - cis - レチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール (seocalcitol)、T-138067、タルセバ、タキソプレキシシン (taxoprexin)、チモシン 1、チアゾフリン (tiazofurine)、チピファーニブ (tipifarnib)、チラパザミン (tirapazamine)、TLK-286、トレミフェン、トランスMID-107R (transMID-107R)、バルスポダール (valspodar)、バプレオチド (vapreotide)、バタラニブ (vatalanib)、ベルテポルフィン、ブンフルニン (vinflunine)、Z-100、ゾレドロン酸又はその組合せであり得る。

10

【0148】

この組成物に添加され得る任意の抗過剰増殖剤としては、限定されないが、Merck Index, 第11版(1996)のcancer chemotherapy drug regimens (引用により本明細書に組み込まれる)に記載の化合物、例えば、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、エピルピシン、エトポシド、5 - フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メソトレキセート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビンデシンなどが挙げられる。

20

30

【0149】

本発明の組成物とともに使用するのに好適な他の抗過剰増殖剤としては、限定されないが、新生物疾患の治療において使用されることが承認されている化合物、例えば、Goodman及びGilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版)編Molinoffら, McGraw-Hill出版, 第1225-1287頁, (1996) (引用により本明細書に組み込まれる)の、例えば、アミノグルテチミド、L - アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5 - アザシチジクアラドリピン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2', 2' - ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシニルアデニン、エチニルエストラジオール、5 - フルオロデオキシウリジン、5 - フルオロデオキシウリジン-リン酸、フルダラピンリン酸塩、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシプロゲステロンカプロエート、イダルピシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N - ホスホノアセチル - L - アスパラギン酸塩 (PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジン、及びビノレルピンなど挙げられる。

40

【0150】

本発明の組成物との使用に好適な他の抗過剰増殖剤としては、限定されないが、他の抗癌剤、例えば、エポチロン及びその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェン及びトポテカンなどが挙げられる。

一般的に、本発明の化合物又は組成物との組合せでの細胞毒剤及び/又は細胞増殖抑制

50

剤の使用は：

- (1) 腫瘍の成長の低減、又はさらに腫瘍の排除においてさえも、いずれかの薬剤単独の投与と比べ、より良好な有効性をもたらす、
 - (2) より少ない量での化学療法剤の投与を提供し、
 - (3) 単独の薬剤を用いた化学療法及び特定の他の併用療法で観察される場合よりも、患者において充分耐容性であり、有害な薬理学的合併症が少ない化学療法治療を提供する、
 - (4) 哺乳動物、特にヒトにおいて広域の異なる癌の型の治療を提供し、
 - (5) 治療患者において、より高速の応答速度を提供し、
 - (6) 標準的な化学療法治療と比べ、治療患者においてより長い生存期間を提供する、
 - (7) 腫瘍進行に、より長い期間を提供し、及び/又は
 - (8) アンタゴニスト効果をもたらす他の癌の併用薬剤の既知の場合と比べ、単独で使用した薬剤を少なくとも同程度に良好な有効性及び耐容性の成績をもたらす
- ために有用であろう。

10

【実施例】

【0151】

略語

Aq 水性

min 分

h 時間

ADDP 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン

20

DMA N, N - ジメチルアセトアミド

DMF N, N - ジメチルホルムアミド

DCM ジクロロメタン

DCE 1, 2 - ジクロロエタン

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

MeOH メタノール

THF テトラヒドロフラン

DMSO ジメチルスルホキシド

MTBE メチルtert - ブチルエーテル

30

HPLC 高圧液体クロマトグラフィー

MPLC 中圧液体クロマトグラフィー

LC - MS 液体クロマトグラフィー / 質量分析計法

RT 保持時間

NMR 核磁気共鳴分光学

TLC 薄層クロマトグラフィー

ES エレクトロスプレー

CDT 1, 1' - カルボニルジトリアゾール

CDI 1, 1' - カルボニルジイミダゾール

HOBT 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

40

EDCl 1 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

TMSCl 塩化トリメチルシリル

Et₃N トリエチルアミン

NH₄Cl 塩化アンモニウム

Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム

MgSO₄ 硫酸マグネシウム

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)

【0152】

以下の実施例に報告する収率のパーセンテージは、最低のモル量で使用した出発成分に

50

基づくものである。

LC-MS : HPLC-エレクトロスプレー質量スペクトル (HPLC ES-MS) を、Gilson HPLCシステム (2つのGilson 306ポンプ、Gilson 215 Autosampler、Gilsonダイオードアレイ検出器、YMC Pro C-18カラム (2 × 23 mm, 120 Å) 及び z-スプレーエレクトロスプレーイオン化を伴うMicromass LCZシングル四重極質量分析計を備える) を用いて得た。スペクトルを、120 ~ 1000 amuで2秒間にわたってスキャンした。また、ELSD (蒸発光散乱検出器) データを、アナログチャンネルとして取得した。勾配溶出を、緩衝液Aとして2%アセトニトリルを含む水 (0.02% TFA含有) 及び緩衝液Bとして2%水を含むアセトニトリル (0.02% TFA含有) を1.5 mL / 分で用いて使用した。試料は、以下のとおり溶出させた: 90% Aで0.5分間、95% Bへと3.5分で線形勾配、95% Bで0.5分間保持、次いで、カラムを0.1分間で初期条件に戻した。全実行時間は4.8分であった。

10

分取HPLC : 分取HPLCは、逆相形式で、0.5% TFAを含有する水性アセトニトリルで溶出し、典型的には、Gilson HPLCシステム (2つのGilson 322ポンプ、Gilson 215 Autosampler、Gilsonダイオードアレイ検出器及びYMC Pro C-18カラム (20 × 150 mm, 120 Å) を備える) を用いて行なった。勾配溶出は、緩衝液Aとして0.1% TFAを含む水及び緩衝液Bとして0.1% TFAを含むアセトニトリル用いて使用した。試料をMeOH又はMeOH/DMSOに約50 mg / mLの濃度で溶解した。インジェクション容量は、約2 ~ 3 mL / 回とした。試料は、典型的には、以下のとおり: 10 ~ 90% Bを15分で25 mL / 分の流速で溶出し、2分間保持し、10% Bに戻した。所望の画

20

分取MPLC : 分取中圧液体クロマトグラフィー (MPLC) は、標準的なシリカゲル「フラッシュクロマトグラフィー」手法 (例えば、Still, W.C. らJ. Org. Chem. 1978, 43, 2923-5) によって、又はシリカゲルカートリッジ及びデバイス (例えば、Biotage Flashシステム) を用いることにより行なった。実験プロトコルに記載のように、種々の溶出溶媒を使用した。

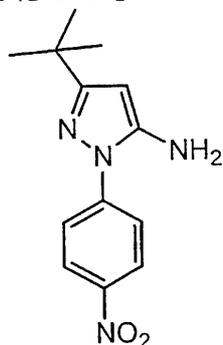
〔中間体の調製〕

5-tert-ブチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミン

30

の調製:

【化28】



40

【0153】

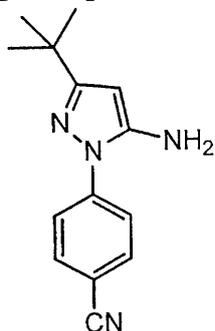
4,4-ジメチル3-オキソペンタンニトリル (20.4 g, 163 mmol) と4-ニトロフェニルヒドラジン (25.0 g, 163 mmol) を無水EtOH (300 mL) 中に含む溶液に、酢酸 (3.4 mL, 60 mmol) を滴下した。反応物を、N₂下、18時間還流攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (500 mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (300 mL) に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をMPLCにより精製し (80:20 ヘキサン/EtOAcで溶出)、36.0 g (85%) の所望の生

50

成物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 1.20 (s, 9H); MS LC-MS[M+H] $^+$ = 261, RT = 2.74 min

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - ベンゾニトリルの調製

【化 2 9】



10

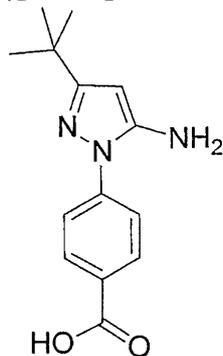
【0154】

標題の化合物 (85% 収率) を、5 - tert - ブチル - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 2H - ピラゾール - 3 - イルアミンについて記載したのと同様にして、4 - ニトロフェニルヒドラジンを4 - シアノフェニルヒドラジンに置き換えて調製した。MS LC-MS [M+H] $^+$ = 241, RT = 2.39 分。

20

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸の調製 :

【化 3 0】



30

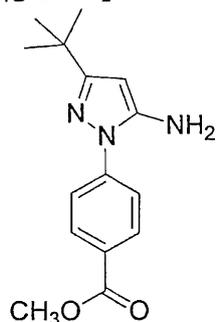
【0155】

4,4 - ジメチル 3 - オキソ - ペンタンニトリル (4.52 g, 36.15 mmol)、4 - ヒドラジノ安息香酸 (5.00 g, 32.86 mmol) 及び酢酸 (2 mL) を EtOH / THF (1 : 1) 中に含む混合物を、16 時間還流した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、粗生成物を EtOAc に再溶解した。有機層を飽和 Na_2CO_3 水溶液及び食塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、その容量が半分になるまで濃縮した。得られた残渣を濾過し、固形物を冷 EtOAc で洗浄し、高真空下で乾燥し、標題の化合物を白色固体 (8.4 g, 99%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 12.91 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 1.21 (s, 9H); MS LC-MS[M+H] $^+$ = 260, RT = 1.83 min.

40

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステルの調製 :

【化 3 1】



10

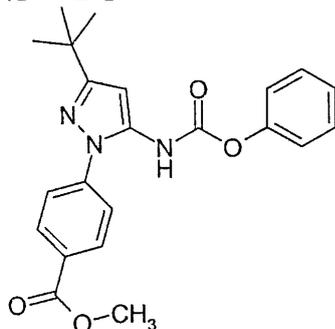
【0156】

0 の無水メタノールに、TMSCI (12.57 g, 115.0 mmol) を滴下した。10分後、4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-ピラゾール-1-イル)安息香酸 (3.00 g, 11.57 mmol) を無水メタノール中に含む溶液を滴下し、反応混合物を、80 で16時間攪拌した。揮発性溶媒を除去し、粗生成物を、EtOAc及び飽和Na₂CO₃水溶液に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた固形物をヘキサンにより粉碎し、濾過し、高真空下で乾燥し、2.23 g (71%) の標題の化合物を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 274, RT = 2.74 min.

20

4-(3-tert-ブチル-5-フェノキシカルボニルアミノ-ピラゾール-1-イル)-安息香酸メチルエステルの調製:

【化 3 2】



30

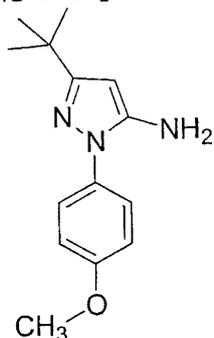
【0157】

4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-ピラゾール-1-イル)-安息香酸メチルエステル (5.3 g, 19.4 mmol) を無水THF (200 mL) 中に含む溶液に、フェニルクロロホルメート (6.81 mL, 54.3 mmol)、その後で炭酸ナトリウム (2.1 g, 19.4 mmol) をゆっくり添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。酢酸エチル (500 mL)、その後で飽和炭酸ナトリウム (300 mL) を添加した。有機層を飽和炭酸ナトリウム (3x) 及び食塩水 (1x) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をエーテルで洗浄し、4.3 g (56%) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38-7.11 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.27 (s, 1H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 394.1, RT = 3.53 min.

40

5-tert-ブチル-2-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミンの調製:

【化 3 3】



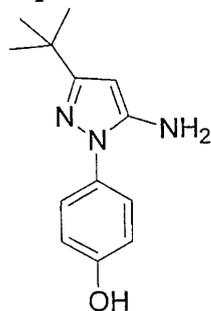
10

【0158】

標題の化合物を、4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸について記載したのと同様にして、4 - ヒドラジノ安息香酸を4 - メトキシフェニルヒドラジンに置き換えて調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 7.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); MS LC-MS[M+H] $^+$ = 246, RT = 1.76 min.

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) フェノールの調製 :

【化 3 4】



20

【0159】

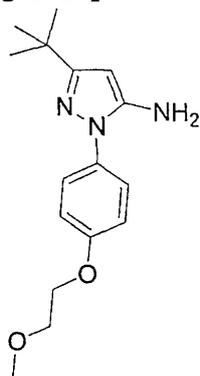
5 - tert - ブチル - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (5 . 3 g , 21 . 6 mmol) を無水DCM (43 . 2 mL) 中に含む攪拌溶液に、アルミニウム tri 塩化物 (14 . 4 g , 108 . 0 mmol , 5 . 0 当量) を分割して添加し、反応物を18時間、還流攪拌した。冷却した反応物を酢酸エチル中に注入し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。DCM / エーテルからの結晶化により、標題の化合物 (2 . 71 g , 54%) を白色固形物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 9.47 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.91 (broad s, 2H), 1.13 (s, 9H); MS LC-MS[M+H] $^+$ = 232, RT = 1.13 min; TLC (35% EtOAc/hex), $R_f = 0.13$.

30

5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミンの調製 :

40

【化35】



10

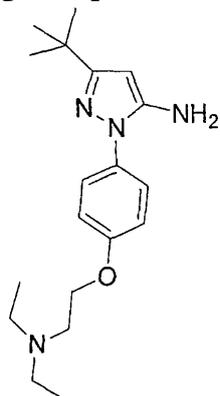
【0160】

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) フェノール (5 0 0 m g , 2 . 1 6 m m o l) 、 2 - メトキシエタノール (1 6 4 . 5 m g , 2 . 1 6 m m o l) 、 A D D P (8 1 8 . 2 m g , 3 . 2 4 m m o l , 1 . 5 当量) 、 及びトリフェニルホスフィン (8 5 0 . 5 m g , 3 . 2 4 m m o l , 1 . 5 当量) を無水 T H F 中に含む混合物を、周囲温度で窒素下、18時間攪拌した。反応混合物を E t O A c 中に注入し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。M P L C による精製 (2 5 % E t O A c / ヘキサンで溶出) により、油状物を得、これは、放置すると固化した。5 0 7 m g (8 1 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 7.39 (dd, $J = 6.6, 2.4$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.02 (broad s, 2H), 4.09 to 4.06 (m, 2H), 3.65 to 3.62 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.16 (s, 9H); MS LC-MS[M+H] $^+$ = 290, RT = 1.35 min.

20

5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン] の調製 :

【化36】



30

【0161】

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノール (3 0 0 m g , 1 . 3 0 m m o l) を無水 2 - ブタノン (5 . 2 m L) 中に含む溶液に、2 - (ジエチルアミノ) エチルクロライド塩酸塩 (2 4 5 . 5 m g , 1 . 4 3 m m o l , 1 . 1 当量) 、炭酸カリウム (4 4 8 . 2 m g , 3 . 2 4 m m o l , 2 . 5 当量) 、及びヨウ化ナトリウム (1 9 . 4 m g , 0 . 1 3 m m o l , 0 . 1 当量) を添加し、反応混合物を、60 で3日間攪拌した。冷却した反応物を E t O A c 中に注入し、有機層を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。M P L C による精製 (1 : 4 M e O H / E t O A c) により、標題の化合物 (1 3 3 m g , 3 1 %) をシロップ状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 7.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz

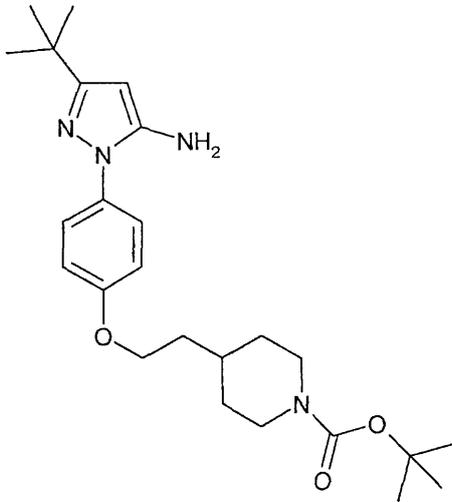
40

50

, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.14 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.72 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.33 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 6H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 331, RT = 0.33 min

4 - { 2 - [4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノキシ] - エチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製 :

【化 3 7】



10

20

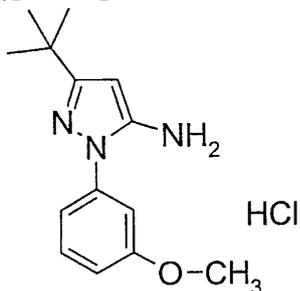
【 0 1 6 2 】

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノール (5 5 0 mg , 2 . 4 mmol) 及び 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5 0 5 mg , 2 . 1 8 mmol) を 5 0 mL の THF 中に含む溶液に、ADDP (8 2 5 mg , 3 . 2 8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (8 5 8 mg , 3 . 2 8 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で窒素下、一晩攪拌した。固形物を濾過により除去し、濾液を濃縮し、残渣を MPLC により精製し (8 0 : 2 0 ヘキサン / EtOAc)、所望の生成物 4 - { 2 - [4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノキシ] - エチル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 8 0 0 mg (8 3 %) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.40 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.05 (m, 1H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 443.3, RT = 3.10 min.

30

5 - tert - ブチル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン塩酸塩の調製 :

【化 3 8】



40

【 0 1 6 3 】

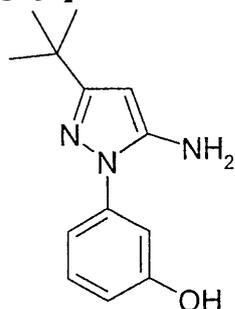
4 , 4 - ジメチル 3 - オキソ - ペンタンニトリル (5 . 0 g , 4 0 mmol) 及び 3 -

50

メトキシ - フェニルヒドラジン塩酸塩 (7 . 0 g , 4 0 m m o l) を無水エタノール (2 0 0 m L) 中に含む溶液に、酢酸 (1 . 2 m L) を添加した。反応混合物を一晩還流加熱し、次いで、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) と合わせ、飽和 NaHCO_3 水溶液、水、及び食塩水で洗浄した。溶液を Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧でエバポレートし、固形物残渣を、エタノール (1 0 0 m L) 中に再溶解した。2 M HCl 含有エーテル溶液を添加し、混合物を、3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧で除去し、固形物残渣を粉碎し、ヘキサン (5 0 m L) で洗浄し、次いで、真空炉内で一晩乾燥し、生成物 5 - tert - ブチル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン塩酸塩 (5 . 4 6 g , 5 6 %) オフホワイトの固形物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 7.50 (t , 1H) , 7.10 (m , 3H) , 5.60 (s , 1H) , 3.80 (s , 3H) , 1.30 (s , 9H) ; MS LC-MS[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 246.2, RT = 1.90 min. 10

3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノールの調製 :

【化 3 9】



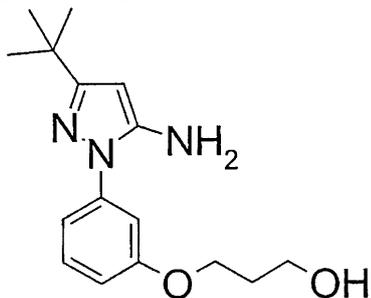
20

【0164】

5 0 0 m L 丸底フラスコ内に、5 - tert - ブチル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン塩酸塩 (8 . 4 2 g , 3 0 m m o l) 及びピリジニウム塩酸 (1 3 . 8 g , 1 2 0 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 9 5 付近で攪拌しながら 3 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (3 0 0 m L) 及び EtOAc (3 0 0 m L) を添加し、次いで、有機相を、飽和 NaHCO_3 水溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC により精製し (8 0 : 2 0 ヘキサン / EtOAc) 、生成物 3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノール (1 . 3 g , 1 9 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 7.20 (t , 1H) , 7 . 00 (m , 2H) , 6.50 (d , 1H) , 5.30 (s , 1H) , 5.10 (bs , 2H) , 1.30 (s , 9H) ; MS LC-MS[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 232.2, RT = 0.57 min. 30

3 - [3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノキシ] - プロパン - 1 - オールの調製 :

【化 4 0】



40

【0165】

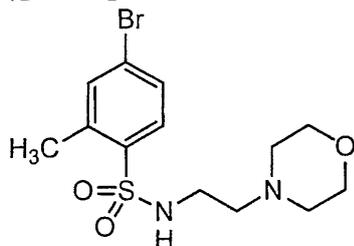
3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノール (4 0 0 m g , 1 . 7 3 m m o l) 、 3 - クロロプロパノール (3 2 6 m g , 3 . 4 6 m m o l) 50

、炭酸カリウム (596 mg , 4.32 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (77 mg , 0.52 mmol) の混合物を、*n*-ブタノール (6 mL) 中で合わせた。反応混合物を、60 °C で4日間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (100 mL) 及び EtOAc (100 mL) を添加し、次いで、有機相を、水及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC により精製し (80 : 20 ヘキサン / EtOAc) 、生成物 3 - [3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - フェノキシ] - プロパン - 1 - オール (400 mg , 80 %) を得た。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 7.30 (t , 1H) , 7.10 (m , 2H) , 6.80 (d , 1H) , 5.30 (s , 1H) , 5.10 (bs , 2H) , 4.0 (t , 2H) , 3.60 (t , 3H) , 1.80 (m , 2H) , 1.30 (s , 9H) ; MS LC-MS [M+H]⁺ = 290.3 , RT = 1.05 min.

10

4 - プロモ - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 1】



20

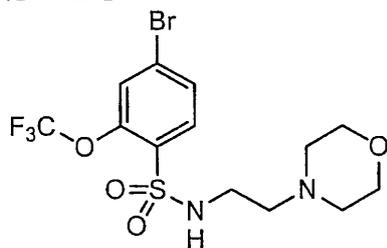
【0166】

4 - プロモ - 2 - メチルベンゼン塩化スルホニル (700 mg , 2.6 mmol) 、 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン (372 mg , 2.86 mmol , 1.1 当量) 、 及び *N,N* - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL , 5.71 mmol , 2.2 当量) を無水テトラヒドロフラン (13 mL , 0.2 M) 中に含む混合物を、40 °C で窒素下、18時間攪拌した。溶媒を減圧で除去し、残渣を、EtOAc と水に分配した。有機相を、水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC により精製し (50 % ~ 75 % EtOAc / ヘキサンで溶出) 、939 mg (99 %) の所望の生成物を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 7.73 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 7.68 (broad s , 1H) , 7.65 (dd , J = 2.1 , 0.6 Hz , 1H) , 7.55 (ddd , J = 7.3 , 2.1 , 0.6 Hz , 1H) , 3.41 (t , J = 4.5 Hz , 4H) , 2.88 (t , J = 6.3 Hz , 2H) , 2.56 (s , 3H) , 2.19 (t , J = 6.6 Hz , 2H) , 2.16 to 2.12 (m , 4H) ; MS LC-MS [M+H]⁺ = 363 & 365 , RT = 1.90 min.

30

4 - プロモ - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 2】



40

【0167】

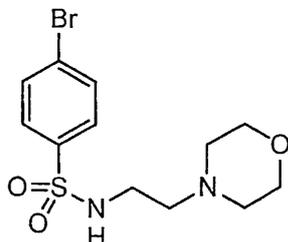
標題の化合物を、4 - プロモ - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドについて記載したのと同様にして、4 - プロモ - 2 - メチルベ

50

ンゼン塩化スルホニルを、4 - プロモ - 2 - トリフルオロメトキシベンゼン塩化スルホニルに置き換えて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.88 to 7.77 (m, 4H), 3.43 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.99 to 2.97 (broad s, 2H), 2.29 to 2.20 (m, 6H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 433 & 435, RT = 2.03 min.

4 - プロモ - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 3】



10

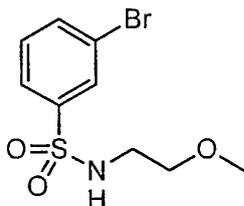
【0168】

標題の化合物を、4 - プロモ - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドについて記載したのと同様にして、4 - プロモ - 2 - メチルベンゼン塩化スルホニルを、4 - プロモベンゼン塩化スルホニルに置き換えて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.81 to 7.68 (m, 4H), 7.66 (broad s, 1H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28 to 2.21 (m, 6H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 349 & 351, RT = 1.34 min.

20

3 - プロモ - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 4】



30

【0169】

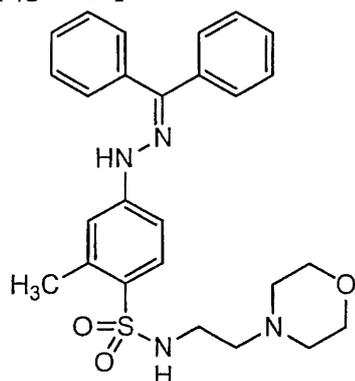
塩化 3 - プロモベンゼンスルホニル (1 . 0 0 g , 3 . 7 2 m m o l) をアセトン (1 0 m L) 中に含む溶液に、2 - メトキシエチルアミン (0 . 9 7 m L , 1 1 . 1 5 m m o l , 3 . 0 当量) 及び炭酸カリウム (2 . 5 7 g , 1 8 . 6 m m o l , 5 . 0 当量) を添加し、反応物を、40 で 5 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、EtOAc と水に分配し、有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を MPLC により精製し (2 0 % ~ 2 5 % EtOAc / ヘキサン) 、 1 . 0 5 g (9 6 %) の所望の生成物を油状物として得た。TLC [3 0 % EtOAc / ヘキサン] , R_f = 0 . 3 3 .

40

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンゼンスルホンアミドの調製 :

工程 1 : 4 - (N ' - ベンズヒドリリデン - ヒドラジノ) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 5】



10

【0170】

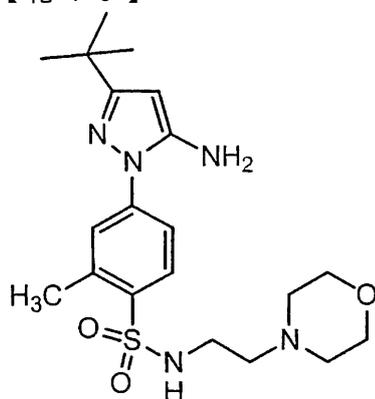
4 - プロモ - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼン - スルホンアミド (939 mg , 2.58 mmol)、ベンゾフェノンヒドラゾン (558 mg , 2.84 mmol , 1.1 当量)、及び 9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (75 mg , 0.13 mmol , 0.05 当量) を無水トルエン (13 mL , 0.2 M) 中に含む脱気溶液に、ナトリウム tert - ブトキシド (596 mg , 6.20 mmol , 2.4 当量)、その後で酢酸パラジウム (11) (29 mg , 0.13 mmol , 0.05 当量) を添加し、反応混合物を、85 で窒素下、17 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc と水に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。MPLC による精製 (75 % EtOAc / ヘキサン) により、標題の化合物 (1.00 g , 80 %) を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.25 (s, 1H), 7.64 to 7.52 (m, 4H), 7.44 to 7.41 (m, 2H), 7.35 to 7.26 (m, 5H), 7.16 to 7.13 (m, 3H), 3.45 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.79 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 to 2.15 (m, 6H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 479, RT = 3.15 min.

20

工程 2 : 4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 :

30

【化 4 6】



40

【0171】

4 - (N' - ベンズヒドリリデン - ヒドラジノ) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンゼンスルホンアミド (1.00 g , 2.09 mmol) 及び 4,4 - ジメチル 3 - オキソペンタンニトリル (392 mg , 3.13 mmol , 1.5 当量) を無水エタノール (10.5 mL , 0.2 M) 中に含む溶液に、p - トルエンベンゼンスルホン酸 (402 mg , 4.18 mmol , 2.0 当量) を添加し、反応混合物を窒素下で還流攪拌した。18 時間後、濃 HCl (2 mL) を添加し、反応混合物を、窒素

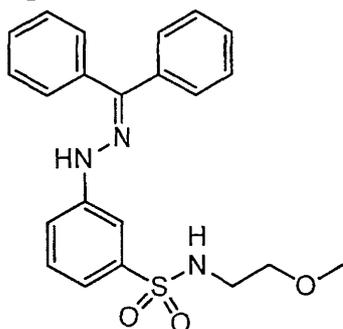
50

下でさらに4時間還流攪拌し、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc (500 mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (300 mL) に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCにより精製し (70% ~ 90% EtOAc / ヘキサン)、799 mg (91%) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 to 7.55 (m, 3H), 5.40 (s, 1 H), 5.38 (broad s, 2H), 3.46 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.88 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.27 to 2.18 (m, 6H), 1.20 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 422, RT = 1.95 min.

3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 : 10

工程 1 : 3 - (N' - ベンズヒドリリデンヒドラジノ) - N - (2 - メトキシ - エチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 7】



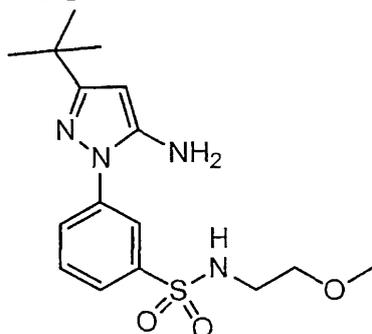
20

【0172】

この化合物を、4 - (N' - ベンズヒドリリデンヒドラジノ) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドについて記載したのと同様にして、4 - プロモ - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドを3 - プロモ - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミドに置き換えて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.32 (s, 1H), 7.67 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 to 7.48 (m, 4H), 7.46 to 7.41 (m, 3H), 7.39 to 7.26 (m, 6H), 7.15 to 7.12 (m, 1 H), 3.29 (t, 5.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.87 (q, J = 5.7 Hz, 2H); MS LC- MS[M+H]⁺ = 410, RT = 3.50 min. 30

工程 2 : 3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミドの調製 :

【化 4 8】



40

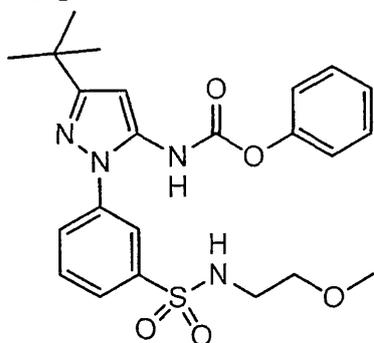
【0173】

標題の化合物を、4 - (N' - ベンズヒドリリデンヒドラジノ) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドについて記載したのと同様 50

にして、4 - (N ' - ベンズヒドリリデン - ヒドラジノ) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミドを3 - (N ' - ベンズヒドリリデンヒドラジノ) - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミドに置き換えて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.00 (s, 1H), 7.86 to 7.79 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 3.6 Hz, 1.5 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.30 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.91 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 353, RT = 2.50 min.

{ 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (2 - メトキシエチルスルファモイル) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - カルバミン酸フェニルエステルの調製 :

【化 4 9】



10

20

【 0 1 7 4 】

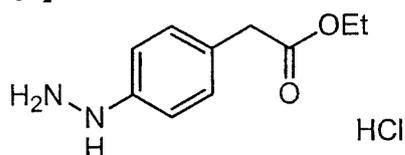
3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (9 4 0 m g , 2 . 6 7 m m o l) 及び固体の炭酸ナトリウム (4 9 3 m g , 5 . 8 7 m m o l , 2 . 2 当量) を無水 T H F 中に含む混合物に、フェニルクロロホルメート (0 . 4 0 m L , 3 . 2 0 m m o l , 1 . 2 当量) をゆっくり添加し、反応混合物を、室温にて窒素下、6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル中に注入し、次いで有機相を分取し、水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。MPLCによる精製 (3 5 % E t O A c / ヘキサン) により、標題の化合物 (8 8 7 m g , 7 0 %) を白色固形物として得た。¹H-NMR(CD₃OD) 10.17 (broad s, 1H), 7.94 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 to 7.69 (m, 3H), 7.34 to 7.29 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (broad s, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.90 (broad s, 2H), 1.26 (s, 9H).

30

[4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] 酢酸エチルエステル塩酸塩の調製 :

工程 1 . (4 - ヒドラジノフェニル) 酢酸エチルエステル塩酸塩の調製 :

【化 5 0】



40

【 0 1 7 5 】

亜硝酸ナトリウム (NaNO₂ , 4 . 0 4 g , 5 8 . 6 m m o l) を H₂O (2 0 m L) 中に含む溶液を、エチル 4 - アミノフェニル酢酸塩 (1 0 g , 5 5 . 8 m m o l) を濃 HCl (5 5 m L) 中に含む冷却した (- 5 , 氷 - 塩) 溶液に、温度が 0 を超えないような速度で添加した。混合物を 0 で 1 0 分間攪拌し、次いで、冷却し (- 5 , 氷 - 塩) 素早く攪拌した塩化スズ (1 l) (SnCl₂ , 3 9 . 6 7 g , 2 0 9 . 2 m m o l) の濃 HCl (3 0 m L) 溶液に、温度が 0 を超えないような速度で分割して添加した。

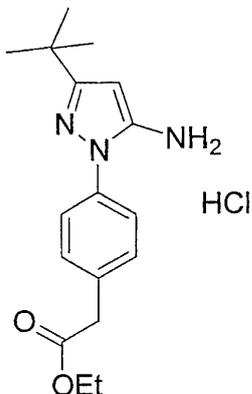
50

得られたクリーム色の懸濁液を25まで加温し、室温にて2～3時間攪拌し、次いで真空濾過した。回収した固形物を水及びエーテルで洗浄し、次いで風乾し、所望の生成物を青白色の固形物(HCl塩)として得た。16時間放置すると濾液中に形成された沈殿物を濾過によって回収し、水及びエーテルで洗浄し、風乾した。固形物を合わせて88%収率(11.28g)で得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 8.85(broad, 2H), 7.73(broad, 1H), 7.10(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.03(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 1.16(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 195.0, RT = 1.11 min.

工程2. [4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸エチルエステル塩酸塩の調製:

10

【化51】



20

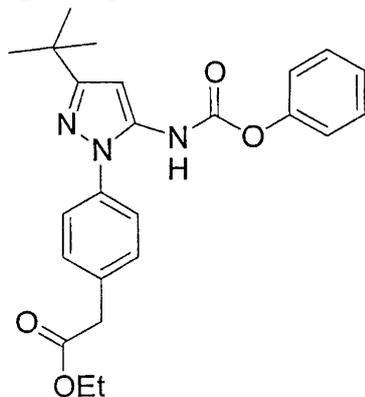
【0176】

標題の化合物を、5-tert-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミンについて記載したのと同様にして、4-ニトロフェニルヒドラジンを(4-ヒドラジノフェニル)酢酸エチルエステル塩酸塩(11.98g, 51.9mmol)に置き換えて調製した。標題の化合物を白色固体(HCl塩, 11.95g)として68%収率で得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 7.52(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45(d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59(s, 1H), 4.08(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 1.27(s, 9H), 1.20(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 302.3, RT = 2.44 min.

30

(4-{3-tert-ブチル-5-[(フェノキシカルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)酢酸エチルエステルの調製:

【化52】



40

【0177】

4-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸エチルエステル(10g, 33.2mmol)及びK₂CO₃(9.17g, 66.4mmol)

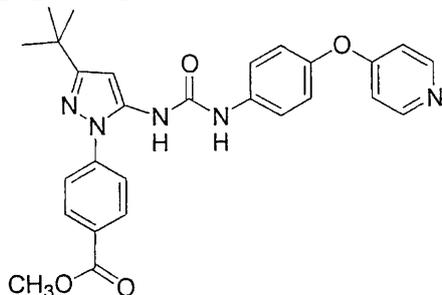
50

o 1) を THF (300 mL) 中に含む懸濁液にフェニルクロロホルメート (8.61 mL, 66.4 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温にて一晩攪拌した。混合物を水と EtOAc の混合物中に注入し、有機相を分取し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧濃縮して褐色シロップ状物を得、これを MPLC により精製した (0% ~ 20% EtOAc 含有ヘキサン)。所望の生成物を、白色固体 (10.6 g) として 76% 収率で得た。¹H-NMR (CD₂Cl₂-d₂) 7.51 - 7.10 (m, 10H), 6.47 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

4 - (3 - tert - ブチル - 5 - {3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド} ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステルの調製:

10

【化 5 3】



20

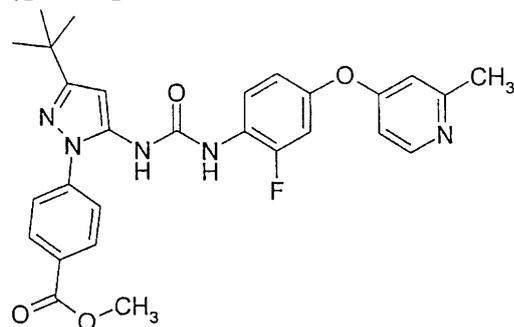
【0178】

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステル (1.89 g, 6.93 mmol) を無水 DCE (10 mL) 中に含む懸濁液に、CDI (1.24 g, 7.62 mmol) を添加し、混合物を、室温にて 16 時間攪拌した。次いで、4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミン (1.29 g, 6.93 mmol; Dumas ら, 米国特許公開 US 2002065296 (2002)) を DCE 中に含む懸濁液を添加し、混合物を、室温にて 4 時間攪拌した。反応物を EtOAc 中で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を MPLC により精製し (15% EtOAc / ヘキサン)、2.3 g (68%) の標題の化合物を白色固形物として得た。¹H-NMR (acetone-d₆) 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 486, RT = 2.50 min.

30

4 - (3 - tert - ブチル - 5 - (3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド} ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステルの調製:

【化 5 4】



40

【0179】

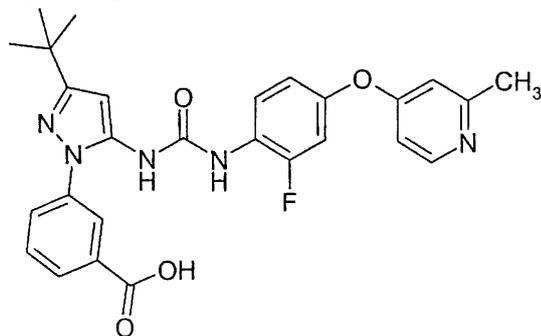
50

4 - (3 - tert - ブチル - 5 - フェノキシカルボニルアミノ - ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステル (470 mg , 1.19 mmol) 及び 2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル - アミン (260.69 mg , 1.19 mmol) の溶液を 40 で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧でエバポレートした。残渣を MPLC により精製し (50 : 50 EtOAc / ヘキサンで溶出)、標題の化合物 (407 mg , 66%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.94 (s, 2H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 14.7, 1 H), 6.94 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.87 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 518.2, RT = 2.94 min.

10

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸の調製 :

【化 5 5】



20

【0180】

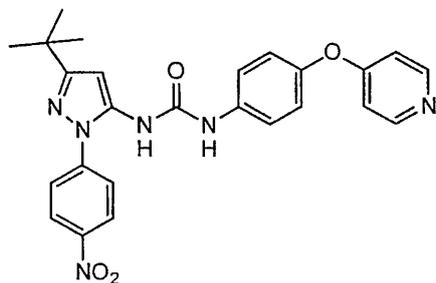
3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステル (2.0 g , 4.12 mmol ; 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステルについて記載したのと同様にして調製) をメタノール中に含む溶液に、水酸化カリウム (692 mg , 12.4 mmol) 水溶液を添加した。混合物を 40 で一晩攪拌し、次いで、室温まで冷却した。メタノールを減圧でエバポレートし、水性残渣を 2 N HCl の添加によって pH 7 まで中和した。形成された白色固形物を濾過によって回収し、真空乾燥し、標題の化合物 (1.9 g , 98%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.95 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.11-8.03 (m, 2 H), 7.94 (d, 10.2 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.18 (J = 14.1 Hz, 1 H), 6.95 (d, J 12.9 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.89 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 504.2, RT = 2.47 min.

30

1 - [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素の調製 :

40

【化 5 6】



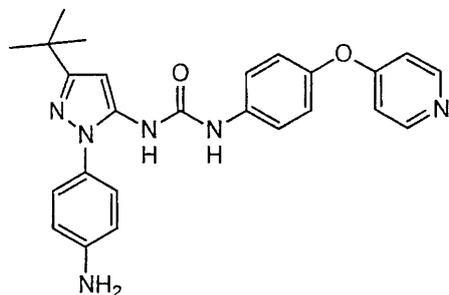
50

【0181】

5 - tert - ブチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (5 . 0 g , 1 9 . 2 m m o l) を無水 D C E (2 m L) 中に含む溶液に、C D I (3 . 5 g , 2 1 . 1 m m o l) を添加し、反応物を、N₂下、室温にて18時間攪拌した。4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミン (3 . 3 g , 1 7 . 7 m m o l , D u m a s ら , 米国特許公開公報 U S 2 0 0 2 0 6 5 2 9 6 (2 0 0 2)) を含む D C E (1 2 m L) を、反応液に添加し、溶液を、N₂下、室温にて7時間攪拌した。反応混合物を、E t O A c (1 0 0 m L) 及び水 (1 0 0 m L) に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、N a₂ S O₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製残渣を M P L C により精製し (1 : 1 10
ヘキサン / E t O A c)、5 . 6 g (6 8 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆)
9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H)
(), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.6 Hz, 2H),
6.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.44 (s, 1 H), 1.29 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 473, R
T = 2.60 min.

1 - [2 - (4 - アミノフェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル]
- 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素の調製 :

【化57】

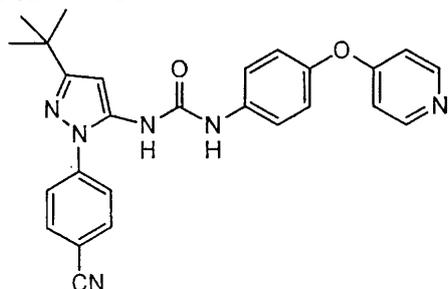


【0182】

1 - [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] 30
- 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (2 . 5 g , 5 . 3 m m o
l) を無水 E t O H (4 0 m L) 中に含む溶液を、10% Pd / C (3 0 m g) の入った
丸底 (1 0 0 m L) フラスコに添加した。反応槽にバルーンアダプターを装着し、水素を
負荷し、反応が H₂ 雰囲気になるまで3回脱気した。反応混合物を、室温にて18時間攪
拌し、次いで、セライトパッドに通して濾過した。セライトを E t O H (2 0 0 m L) で
洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を M P L C により精製し (1 : 1 40
ヘキサン / E t O A c)、1 . 8 g (7 7 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.16 (s,
1H), 8.42 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.17 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.09 to
7.04 (m, 4H), 6.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1 H),
6.38 (s, 2H), 1.18 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 443, RT = 1.95 min.

1 - [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - シアノ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル]
- 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素の調製 :

【化 5 8】



10

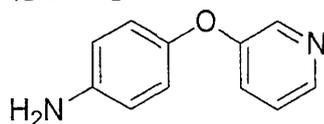
【0183】

標題の化合物を、C D Iカップリング（35%収率）によって、1-[5-tert-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素について記載したのと同様にして、5-tert-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルアミンを1-[5-tert-ブチル-2-(4-シアノフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素に置き換えて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 1.26 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 453, RT = 2.37 min.

20

4-(ピリジン-3-イルオキシ)アニリンの調製:

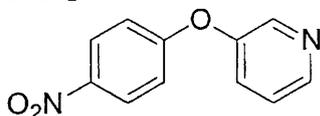
【化 5 9】



30

工程 1. 3-(4-ニトロフェノキシ)ピリジンの調製:

【化 6 0】



【0184】

1-フルオロ-4-ニトロベンゼン（50.00g, 354.36mmol）をDMF（450ml）中に含む溶液に、3-ヒドロキシピリジン（33.70g, 354.36mmol）を窒素下で添加した。反応混合物を35℃まで加熱し、次いで、炭酸カリウム（102.85g, 744.15mmol）を一気に添加した。反応は非常に発熱性であり、温度は急速に115℃まで上昇し、ついで、緩徐に125℃まで上昇した。次いで、混合物を90℃まで冷却し、90℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、2.5Lの水中に注入した。混合物を酢酸エチル（3×）で抽出し、合わせた有機相を水（3×）及び食塩水（1×）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧でエバポレートした。褐色固形物残渣をMTBE中で還流攪拌し、次いで、濾過し、濾液を減圧濃縮し、黄色結晶質の固形物を得、これをエーテルにて粉碎し、23.79g（31%）の所望の生成物を得た。また、MTBEに溶解しなかった褐色固形物（43.89g, 57%）は、次の工程での使用に十分な純度のものであった（すなわち、全収率88%）。¹H-NMR (DMSO-d₆)

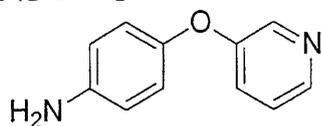
40

50

6) 8.50 (m, 2H), 8.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 217, RT = 1.67 min. 続く実験では、炭酸カリウムを、1-フルオロ-4-ニトロベンゼンを含むDMFに窒素下で添加した。この攪拌溶液に、3-ヒドロキシピリジンをDMF中に含む溶液を滴下すると、発熱により、38 までの緩徐な混合物の加温が引き起こされた。次いで、反応混合物を60 まで2時間加熱した。上記の反応操作により所望の生成物を得た。

工程 2 . 4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) アニリンの調製 :

【化 6 1】



10

【0185】

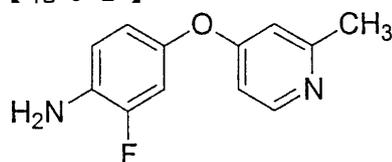
3 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリジン (5.00 g, 23.13 mmol) を EtOAc (100 mL) 中に含む溶液を入れた 250 mL Parr ボトルに窒素をパージした。この溶液に、EtOAc 加湿 10% Pd/C 触媒 (500 mg, 10 重量%) を添加した。反応フラスコを、Parr 水素化装置内に入れ、窒素をパージし (5 ×)、脱気し、次いで、40 psi まで水素により加圧し、3.5 時間振とうした。次いで、反応混合物に窒素をパージし、セライト (登録商標) パッドに通して濾過し、酢酸エチル (3 ×) 及びエタノール (3 ×) でリンスした。濾液を減圧でエバポレートし、褐色の結晶質残渣を得た。残渣をジエチルエーテル中で室温にて 16 時間攪拌した。次いで、濾過し、4.11 g (95%) の所望の生成物を薄い褐色の結晶として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.21 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.4, 4.6, 0.7 Hz, 1 H), 7.18 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.05 (br s, 2H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 187, RT = 1.03 min.

20

2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミンの調製 :

30

【化 6 2】



【0186】

4 - アミノ - 3 - フルオロフェノール (5.00 g, 39.3 mmol) を無水 DMA (100 mL) 中に含む溶液を、カリウム tert - ブトキシド (5.30 g, 47.2 mmol) で処理し、赤褐色の混合物を、室温にて 1 時間攪拌した。混合物を、4 - クロロ - 2 - ピコリン (5.02 g, 39.3 mmol) を無水 DMA (75 mL) 中に含む溶液で処理し、次いで、100 まで 17 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAc (500 mL) と飽和 NaCl 溶液 (500 mL) に分配した。水相を EtOAc (300 mL) で戻し抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルプラグに通して精製し、40% EtOAc / ヘキサンで溶出した後、DCM / ヘキサンからの結晶化により、4.06 g (47%) の標題の化合物を黄色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.24 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 9.6, 8.7 Hz, 1H), 6.72 to 6.62 (m, 3H), 5.15 (broad s, 2H), (2.36 (s, 3H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 219, RT = 0.24 min.

40

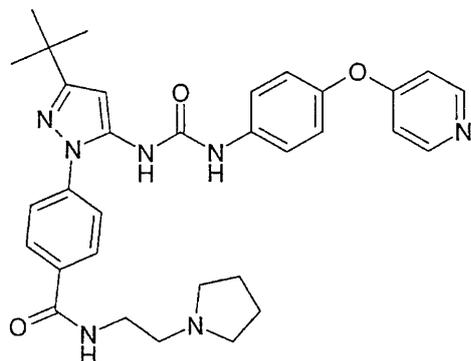
50

〔実施例〕

〔実施例 1〕

4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル]
アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピロリジン
- 1 - イルエチル) ベンズアミド :

【化 6 3】



10

【0187】

2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミンを D C E 中に含む溶液に、トリメチルアルミニウム (1 . 0 3 m m o l , 0 . 5 1 m L の 2 N D C M 溶液) を添加した。反応物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した後、4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステル (1 0 0 m g , 0 . 2 1 m m o l) を D C E 中に含む溶液を添加し、反応混合物を 8 0 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、2 滴の水でクエンチし、M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧でエバポレートした。M P L C を用いた精製 (1 5 % N H ₃ 含有 M e O H (2 N) / E t O A c で溶出) により 3 4 m g (2 9 %) の標題の化合物を得た。¹H-NMR (a c e t o n e - d ₆) 8 . 4 3 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 9 4 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 6 9 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 6 0 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 0 7 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 6 . 8 4 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) , 6 . 4 8 (s , 1 H) , 3 . 5 2 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 2 . 6 7 (t , J = 3 . 0 H z , 2 H) , 2 . 5 0 t o 2 . 6 4 (m , 4 H) , 1 . 7 0 t o 1 . 7 2 (m , 4 H) , 1 . 3 1 (s , 9 H) ; M S L C - M S [M + H] ⁺ = 5 6 8 , R T = 2 . 4 8 m i n .

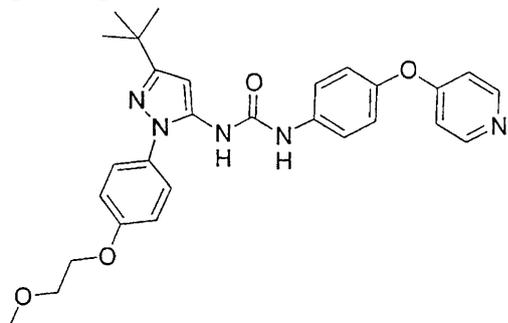
20

30

〔実施例 2〕

N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H - プラ
ゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 6 4】



40

【0188】

5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (7 5 m g , 0 . 2 6 m m o l) を無水 D C E (1 . 0 m L) 中に含む溶液に、C D T (3 7 m g , 0 . 3 1 m m o l) を添加し、反応混合物を、6 0 で 6 時間攪拌した。次いで、4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミン (4 8 m g , 0

50

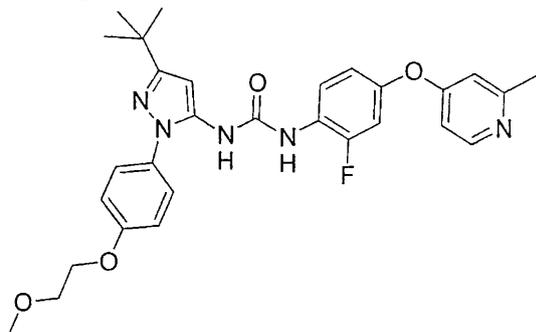
. 26 mmol) を DCE (1.3 mL) 中に含む溶液を添加し、混合物を、60 で 20 時間攪拌した。反応混合物 EtOAc 中で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を HPLC によって精製し、エーテル/DCM/ヘキサンから再結晶させ、45.2 mg (35%) の標題の化合物を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.14 to 4.10 (m, 2H), 3.66 to 3.63 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.23 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 502, RT = 2.80 min.

〔実施例 3〕

10

N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - (2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 :

【化 6 5】



20

【0189】

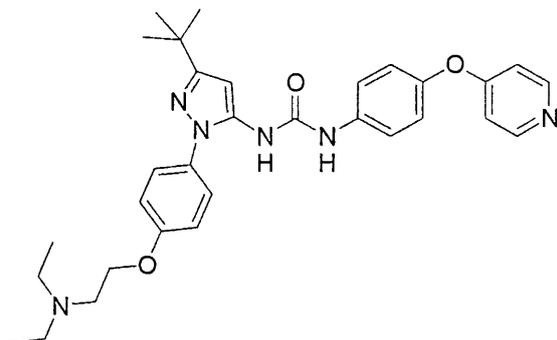
標題の化合物を、1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素について記載したのと同様にして、4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミンを、2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル - アミンに置き換えて調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 to 6.70 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.16 to 4.12 (m, 2H), 3.68 to 3.65 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 534, RT = 2.39 min.

30

〔実施例 4〕

N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 6 6】



40

50

【0190】

4 - (ピリジン - 4 - ロキシ)フェニルアミン (75.0 mg, 0.40 mmol) を含む無水THF (4.0 mL) に、トリホスゲン (48 mg, 0.16 mmol) 及びN, N' - ジイソプロピルエチルアミン (63 mg, 0.48 mmol) を添加した。反応混合物を75 で3時間攪拌した。5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキシフェニル)] - 2H - ピラゾール - 3 - イルアミン (133 mg, 0.40 mmol) を無水THF (2.0 mL) 中に含む溶液を添加し、反応混合物を75 で17時間攪拌した。反応を、EtOAcと飽和水性NH₄Cl溶液に分配した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。MPLCを用いた精製 (10 ~ 15% MeOH / EtOAcで溶出) 及びエーテル / ヘキサンからの再結晶により、65.7 mg (30%) の標題の化合物を黄褐色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.08 (s, H), 8.40 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1 H), 7.46 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 2H), 7.08 to 7.02 (m, 4H), 6.84 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 1 H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.24 (s, 9H), 0.95 (t, J = 6.9 Hz, 6H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 543, RT = 2.16 min.

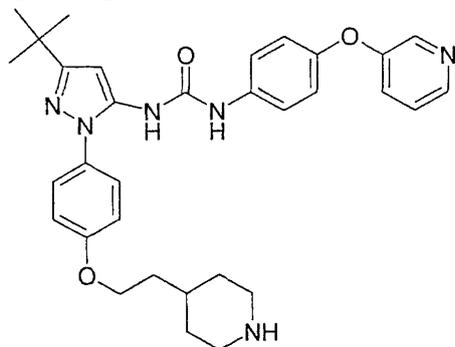
10

〔実施例5〕

1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ)フェニル] - 2H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル] }尿素:

20

【化67】



30

工程1. 4 - { 2 - [4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニルアミンと、CDIを用いた反応によって上記と同様にしてカップリングさせ、4 - { 2 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル]ウレイド}ピラゾール - 1 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (LC-MS [M+H]⁺ = 655, RT = 3.51分)を得た。

40

工程2. 4 - { 2 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル]ウレイド}ピラゾール - 1 - イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (210 mg, 0.32 mmol) をDCM (1 mL) 中に含む溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.3 mL) を添加した。反応混合物を、室温にて16時間攪拌し、減圧濃縮し、メタノール中に再溶解し、分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含むHPLC画分を、飽和Na₂CO₃水溶液の添加によって塩基性化し、次いで、EtOAcで抽出した。減圧での溶媒のエバポレーションにより所望の生成物 1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ)フェニル] - 2H - ピラゾール - 3 - イル} - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキ

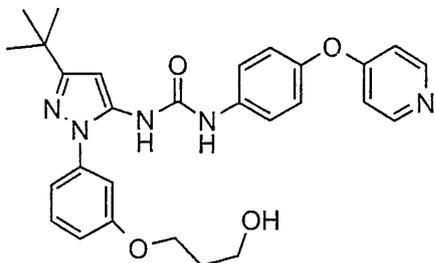
50

シ) フェニル] 尿素 (46.6 mg, 26%) を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 9.20 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.00 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.0 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.05 (m, 1H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 555.3, RT = 2.73 min.

〔実施例 6〕

1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 6 8】



10

工程 1 . 3 - [3 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] プロパン - 1 - オール (400 mg , 1 . 38 mmol) 及びフェニルククロホルメート (324 mg , 2 . 07 mmol) を THF (14 mL) 中に含む溶液に、炭酸セシウム (673 mg , 2 . 07 mmol) を添加した。混合物を室温にて 4 時間攪拌し、さらにフェニルククロホルメート (108 mg , 0 . 69 mmol) を添加し、次いで、混合物をさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (3 × 30 mL)、水、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧でエバポレートし、粗製カルバメート中間体 { 5 - tert - ブチル 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } カルバミン酸フェニルエステル (500 mg) を得た。

20

工程 2 . { 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } カルバミン酸フェニルエステル (200 mg , 0 . 49 mmol) を THF 中に含む溶液に、4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニルアミン (109 mg , 0 . 59 mmol) を添加した。反応混合物を、60 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、残渣を DMF 及びメタノールに溶解した。生成物を分取 HPLC によって単離し、所望の生成物を含有する HPLC 画分を減圧濃縮し、次いで、EtOAc (20 mL) と飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) に分配した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、エバポレートし、1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (51.3 mg , 21%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.50 (d, 2H), 7.10 (m, 5H), 6.90 (d, 2H), 6.70 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.0 (t, 2H), 3.60 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 502.1, RT = 2.36 min.

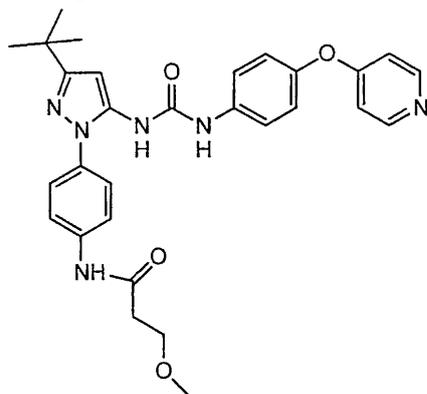
30

40

〔実施例 7〕

N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 3 - メトキシプロパンアミド :

【化69】



10

【0191】

1 - [2 - (4 - アミノフェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (200 mg , 0 . 45 mmol) 及び 3 - 塩化メトキシプロピオニル (55 mg , 0 . 45 mmol) を無水 THF (5 mL) 中に含む溶液に、 Et_3N (69 mg , 0 . 68 mmol) を添加した。反応物を室温にて7時間攪拌し、次いで、 EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCにより精製し (1 : 1 ヘキサン / EtOAc)、51 mg (21%) の所望の生成物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 10.16 (s, 1 H), 9.14 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1 H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.27 (s, 9 H); MS LC-MS[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 529, RT = 2.20 min.

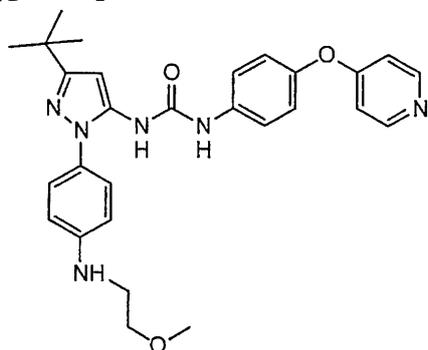
20

【実施例8】

N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

30

【化70】



40

【0192】

N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - メトキシアセトアミド (500 mg , 0 . 97 mmol) を無水 THF (20 mL) 中に含む溶液に、ボラン - メチルスルフィド錯体 (2 . 0 M THF 溶液 , 5 mL , 10 mmol) を添加し、反応物を7時間還流攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、 EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配し、有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCにより精製し (

50

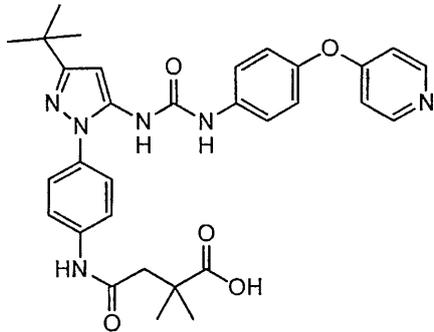
1 : 1 (ヘキサン / EtOAc)、33 mg (7%) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DM SO-d₆) 8.65 (s, 1 H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.34 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.23 (s, 1 H), 3.57 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.35 to 3.30 (m, 5H), 1.32 (s, 9H); MS LC- MS[M+H]⁺ = 529, RT = 2.20 min.

〔実施例 9〕

N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 , 2 - ジメチルスクシニアミド酸

10

【化 7 1】



20

【0193】

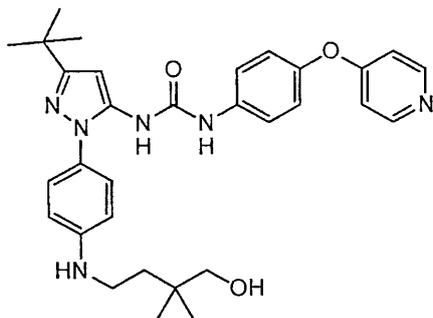
1 - [2 - (4 - アミノ - フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (208 mg , 0.47 mmol) 及び 2 , 2 - ジメチルコハク酸無水物 (66 mg , 0.52 mmol , 1.1 当量) を 2 mL THF 中に含む溶液を、室温にて一晩攪拌した。HPLC 解析により、出発材料が残留していることが示された。次いで、反応物を 60 °C で 2 日間加熱し、その時点での HPLC 解析では、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、得られた懸濁液 Et₂O で希釈した。固形物を濾過によって単離し、所望の生成物 (227 mg , 85%) を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.06 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 9.09 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 1.5 & 4.7 Hz, 2H), 6.33 (s, 1 H), 2.59 (s, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (s, 6H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 571.3, RT = 2.49 min.

30

〔実施例 10〕

1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 7 2】



40

【0194】

50

N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 , 2 - ジメチルスクシンアミド酸 (190 mg , 0.33 mmol) を 3 mL THF 中に含む溶液を、ボラン - メチルスルフィド錯体 (2 M , 1.0 mL , 2.0 mmol , 6 当量) で処理した。反応混合物を窒素下で 4 時間還流加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、0.6 mL の EtOH 及び 2 mL の 2 N HCl の添加により、ゆっくりクエンチした。反応混合物を、再度、1 時間還流加熱し、次いで、室温まで冷却し、1 N NaOH の添加によって塩基性化し、DCM で抽出し、減圧下で濃縮した。粗製残渣を MPLC により精製し (2 % ~ 6 % MeOH 含有 DCM で溶出)、80 mg の半精製 1 - [2 - (4 - アミノ - フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素を得た。5 ~ 80 % H₂O 含有アセトニトリル (0.5 % TFA 含有) を用いた分取 HPLC 精製により、33 mg (18 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.14 (s , 1H) , 8.40 (dd , J = 1.6 & 4.8 Hz , 2H) , 8.17 (s , 1H) , 7.47 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 7.11 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 7.07 (d , J = 9 Hz , 2H) , 6.85 (dd , J = 1.5 & 4.9 Hz , 2H) , 6.62 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 6.28 (s , 1H) , 5.83 (t , J = 5.2 Hz , 1 H) , 4.58 (t , J = 5.2 Hz , 1H) , 3.14 (d , J = 5.4 Hz , 2H) , 3.06-3.01 (m , 2H) , 1.52-1.48 (m , 2H) , 1.25 (s , 9H) , 0.87 (s , 6H) ; MS LC-MS [M + H] ⁺ = 543.2 , RT = 2.31 min.

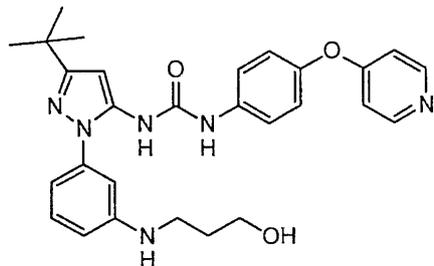
10

[実施例 11]

1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

20

【化 73】



30

工程 1 : 1 - [2 - (3 - アミノ - フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (100 mg , 0.23 mmol)、3 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 1 - プロパナール (47 mg , 0.25 mmol , 1.1 当量)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (67 mg , 0.32 mmol , 1.4 当量) を無水 THF (2 mL) 中に含む溶液に、酢酸 (16 mg , 0.27 mmol , 1.2 当量) を添加した。反応混合物を、N₂ 下、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製残渣を MPLC により精製し (40 : 60 ~ 60 : 40 EtOAc / ヘキサンで溶出)、117 mg (84 %) の 1 - (5 - tert - ブチル - 2 - { 3 - [3 - (tert - ブチル - ジメチルシリルオキシ) プロピルアミノ] フェニル } - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.17 (s , 1 H) , 8.40 (dd , J = 1.5 & 4.6 Hz , 2H) , 8.31 (s , 1H) , 7.48 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 7.17 (t , J = 8.1 Hz , 1H) , 7.07 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 6.85 (dd , J = 1.6 & 4.9 Hz , 2H) , 6.61-6.56 (m , 3H) , 6.32 (s , 1 H) , 5.92 (t , J = 5.6 Hz , 1H) , 3.66 (t , J = 6.1 Hz , 2H) , 3.07 (q , J = 7.5 Hz , 2H) , 1.72 (quintet , J = 6.8 Hz , 2H) , 1.26 (s , 9H) , 0.84 (s , 9H) , 0.02 (s , 6H) ; MS LC-MS [M + H] ⁺ = 615.4 , RT = 3.

40

50

28 min.

工程 2 : 1 - (5 - tert - ブチル - 2 - { 3 - [3 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) プロピルアミノ] フェニル } - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (117 mg , 0.19 mmol) をメタノール (2 mL) 中に含む溶液に、10% TFA 含有 H₂O (2 mL) 溶液を添加した。反応物を、室温にて一晩攪拌した。次いで、混合物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加によって塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製残渣を MPLC により精製し (4% ~ 5.5% MeOH 含有 DCM で溶出)、82 mg (86%) の所望の生成物 1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.18 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 1.7 & 4.7 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.48 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 1.5 & 4.7 Hz, 2H), 6.63-6.56 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.91 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (quintet, J = 6.5 Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 501.2, RT = 2.29 min.

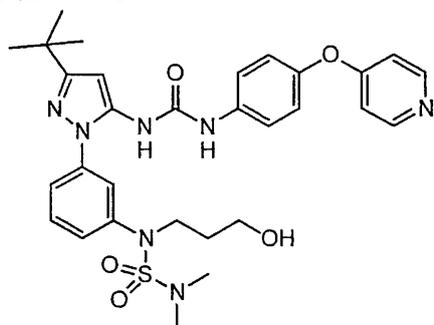
10

【実施例 12】

N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [[(ジメチルアミノ) スルホニル] (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

20

【化 74】



30

【0195】

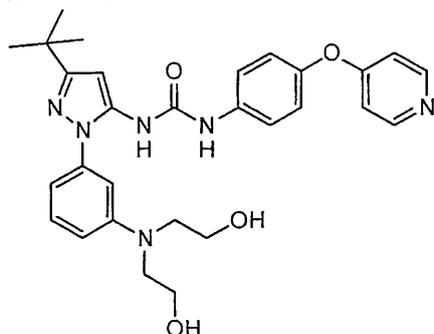
1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [3 - (3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) フェニル] - 2 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (100 mg , 0.21 mmol) を THF (1 mL) 中に含む溶液を、塩化ジメチルスルファモイル (90 mg , 0.62 mmol , 3 当量)、その後で DIEA (30 mg , 0.21 mmol , 1 当量) で処理した。反応混合物を、40 °C で一晩攪拌した。混合物を減圧でエバポレートし、生成物を MPLC によって単離し (1% ~ 4% MeOH 含有 DCM で溶出)、57 mg (46%) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.08 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 3H), 7.54-7.36 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.45 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33- 3.28 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.29 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 608.2, RT = 2.45 min.

40

【実施例 13】

1 - (2 - { 3 - [ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) アミノ] フェニル } - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 7 5】



10

工程 1 : 1 - [2 - (3 - アミノ - フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (1 2 4 m g , 0 . 2 8 m m o l)、(tert - ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド (1 3 5 m g , 0 . 7 0 m m o l , 2 . 5 当量)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 7 8 m g , 0 . 8 4 m m o l , 3 当量) を無水 T H F (2 m L) 中に含む溶液に、酢酸 (2 0 m g , 0 . 3 4 m m o l , 1 . 2 当量) を添加した。反応物を N₂ 下、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O₃ 水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を M P L C により精製し (4 5 : 5 5 ~ 6 5 : 3 5 E t O A c / ヘキサンで溶出)、1 5 3 m g (7 2 %) の 1 - [2 - (3 - { ビス - [2 - (tert - ブチル - ジメチルシリルオキシ) エチル] アミノ } フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.17 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.72-6.66 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.26 (s, 9H), 0.82 (s, 18H), -0.01 (s, 12H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 760.3, RT = 4.10 min.

20

工程 2 : 1 - [2 - (3 - { ビス - [2 - (tert - ブチル - ジメチルシリルオキシ) エチル] アミノ } フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (1 5 3 m g , 0 . 2 0 m m o l) をメタノール (2 m L) 中に含む溶液に、1 0 % T F A 含有 H₂O (2 m L) 溶液を添加した。反応物を室温にて 4 時間攪拌した。次いで、混合物を D C M で希釈し、飽和 N a H C O₃ の添加により塩基性化し、D C M で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を M P L C により精製し (3 % ~ 6 % M e O H 含有 D C M で溶出)、3 5 m g (3 6 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.17 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 1.5 & 4.7 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8 . 8 Hz, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.85 (dd, = 1.5 & 4.7 H z, 2H), 6.71-6.69 (m, 2H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 3.43 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.26 (s, 9H); M S LC-MS[M+H]⁺ = 531.2, RT = 2.27 min.

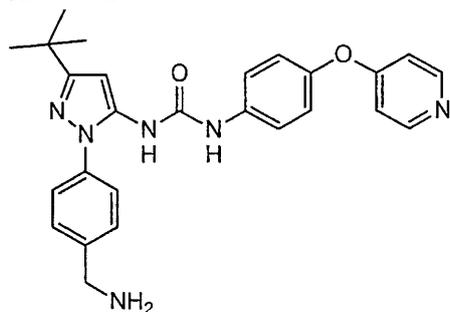
30

40

〔実施例 1 4〕

1 - [2 - (4 - アミノメチルフェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化76】



10

【0196】

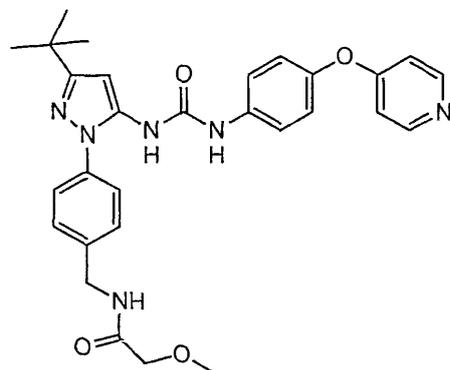
1 - [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - シアノ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (4 . 0 g , 8 . 8 m m o l) を無水 T H F (2 0 m L) 中に含む溶液に、水素化アルミニウムリチウム含有 T H F (1 M , 9 . 7 m L , 9 . 7 m m o l) 溶液を 0 で攪拌しながら窒素下で添加し、次いで、反応混合物を室温にて 5 時間攪拌した。過剰の水素化アルミニウムリチウムを、E t O A c (5 m L)、その後で E t O H (5 m L)、次いで、10% K H S O ₄ 水溶液 (5 m L) の滴下によってクエンチした。反応混合物を室温にてさらに 10 分間攪拌し、次いで、セライト (登録商標) 濾過剤パッドに通して濾過した。セライト (登録商標) を E t O H (5 0 m L) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を M P L C により精製し (8 0 : 2 0 C H ₂ C l ₂ / M e O H)、3 . 2 g (7 9 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.38 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 1.5, 4.8 Hz, 2H), 7.49 to 7.46 (m, 6H), 7.07 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 1.8, 4.8 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.26 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 457, RT = 1.96 min.

20

【実施例15】

N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - メトキシ - アセトアミド :

【化77】



30

【0197】

1 - [2 - (4 - アミノメチルフェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (4 0 0 m g , 0 . 8 8 m m o l) を T H F (2 0 m L) 中に含む溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 3 m L , 1 . 3 1 m m o l) を添加した。3 - 塩化メトキシプロピオニル (9 5 m g , 0 . 8 8 m m o l) を T H F (1 m L) 中に含む溶液をこの溶液に 0 で N₂ 下にて添加し、反応混合物を室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、E t O A c (1 0 0 m L) 中に溶解した。この溶液を、水及び食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を M P L C により精製し (5 0 : 5 0 ヘキサン / E t O A c)、2 4 0 m g (5 2 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.16 (s,

40

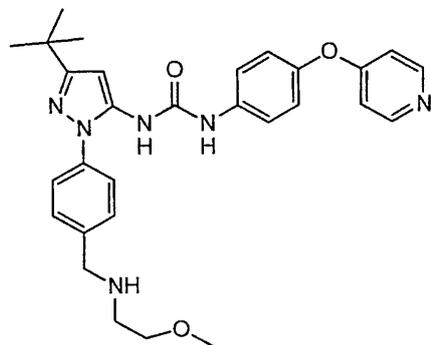
50

1H), 8.42 to 8.40 (m, 4H), 7.50 to 7.37 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 529, RT = 2.29 min.

【実施例 16】

1 - (5 - tert - ブチル - 2 - { 4 - [(2 - メトキシ - エチルアミノ) メチル] フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 7 8】



10

【0198】

N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - メトキシ - アセトアミド (200 mg , 0.38 mmol) を無水 THF (10 mL) 中に含む溶液に、ボラン - メチルスルフィド錯体 (2.0 M THF 溶液 , 1 mL , 2 mmol) を添加し、反応物を、7 時間還流攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) に分配し、次いで、有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLC (90 : 10 CH₂Cl₂ / MeOH) により精製し、30 mg (15%) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.79 (s , 1H) , 8.42 (d , J = 4.8 Hz , 2H) , 7.61 to 7.46 (m , 7H) , 7.06 (d , J = 6.6 Hz , 2H) , 6.84 (d , J = 4.5 Hz , 2H) , 6.44 (s , 1 H) , 3.85 (s , 2H) , 3.49 (t , J = 5.7 HZ , 2H) , 3.29 (s , 3H) , 2.81 (t , J = 5.7 Hz , 2H) , 1.31 (s , 9H) ; MS LC-MS [M + H] ⁺ = 515 , RT = 2.02 min.

20

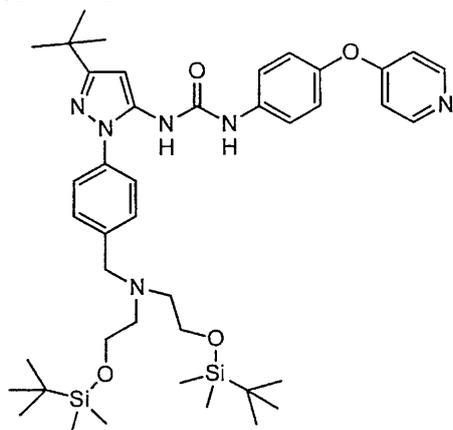
30

【実施例 17】

1 - [2 - (4 - { [ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル - アミノ) メチル] フェニル } - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾ - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

工程 1 . 1 - (2 - [4 - ({ ビス - [2 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) エチル] アミノ) メチル } フェニル] - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾ - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

【化79】



10

【0199】

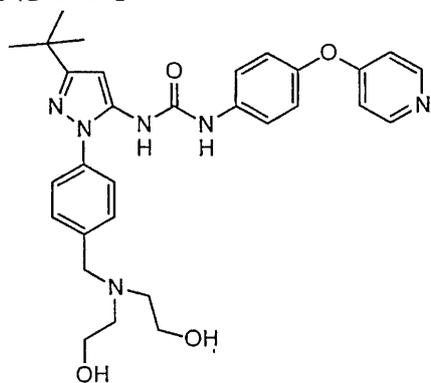
1 - [2 - (4 - アミノメチルフェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (200 mg , 0 . 44 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (186 mg , 0 . 88 mmol) を無水THF (3 mL) 中に含む溶液に、tert - ブチルジメチルシリルオキシ) アセトアルデヒド (153 mg , 0 . 88 mmol) 及び酢酸 (53 mg , 0 . 88 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を室温にて2時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (20 mL) と水 (10 mL) に分配し、有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCにより精製し (50 : 50 ヘキサン / EtOAc)、160 mg (47%) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.53 to 7.40 (m, 4H), 7.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.26 (s, 9H), 0.83 (s, 18H), 0.00 (s, 12H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 773, RT = 3.39 min.

20

工程2 . 1 - [2 - (4 - { [ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル - アミノ] メチル } フェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾ - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 -

30

【化80】



40

【0200】

1 - { 2 - [4 - ({ ビス - [2 - (tert - ブチル - ジメチルシリルオキシ) エチル] アミノ } メチル) フェニル] - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾ - 3 - イル } - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (160 mg , 0 . 21 mmol) をメタノール (5 mL) 中に含む溶液に、10% TF水溶液 (5 mL) を添加し、次いで、反応混合物を室温にて4時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (20 mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) に分配し、次いで、有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄

50

上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をMPLCにより精製し(90:10 CH₂Cl₂/MeOH)、34 mg (30%)の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.12 (s, 1H), 8.42 to 8.40 (m, 3H), 7.50 to 7.42 (m, 6H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.39 (b, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.24 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 545, RT = 2.03 min.

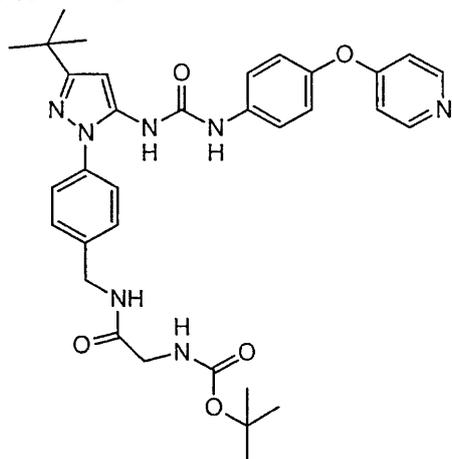
【実施例18】

2 - アミノ - N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アセトアミド :

工程 1 . { [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) ベンジルカルバモイル] メチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル :

10

【化 8 1】



20

【0201】

N - Boc - グリシン (260 mg , 1.48 mmol)、EDC1 (283 mg , 1.48 mmol) 及びHOBT (200 mg , 1.48 mmol) をTHF / アセトニトリル (50 : 50 , 5 mL) 中に含む溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (380 mg , 2.96 mmol) を添加し、得られた反応混合物を室温にて1時間攪拌した。次いで、1 - [2 - (4 - アミノメチルフェニル) - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (450 mg , 0.99 mmol) をこの溶液に添加し、反応混合物を50 で18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧濃縮し、残渣をEtOAc (20 mL) に溶解した。この溶液を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLCによって精製し(50:50 ヘキサン/EtOAc)、65 mg (11%)の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.68 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (b, 1H), 7.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.30 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 614, RT = 2.89 min.

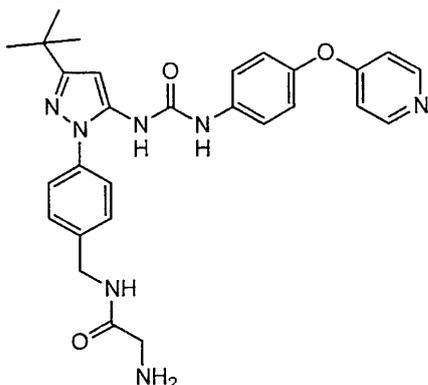
30

40

工程 2 . 2 - アミノ - N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アセトアミド :

:

【化 8 2】



10

【 0 2 0 2】

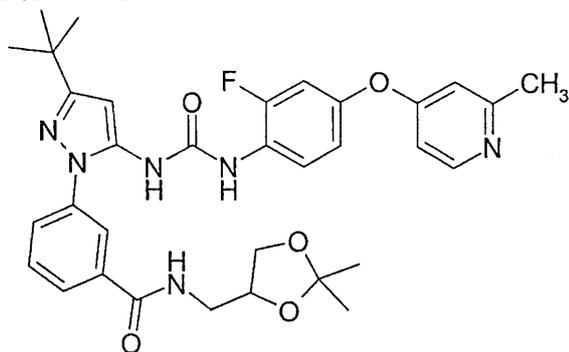
{ [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) ベンジルカルバモイル] メチル } カルバミン酸 tert - ブチルエステル (60 mg , 0 . 10 mmol) を THF (5 mL) 中に含む溶液に、TFA (3 mL) を添加し、得られた混合物を、室温にて 18 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (20 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) に分配し、有機層を除去し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製し (90 : 10 CH₂Cl₂ / MeOH)、10 mg (20 %) の所望の生成物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.53 to 7.30 (m, 6H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.18 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 513, RT = 2.01 min.

20

【 実施例 19】

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル (y)) - N - (2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチル) ベンズアミド :

【化 8 3】



30

40

【 0 2 0 3】

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸 (300 . 0 mg , 0 . 60 mmol)、1 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタミン (93 . 8 mg , 0 . 71 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボ - ジイミド塩酸塩 (136 . 6 mg , 0 . 71 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (87 . 3 mg , 0 . 71 mmol) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (96 . 6 mg , 0 . 71 mmol) を THF 及び DCM 中に含む混合物を、室温にて一晩攪拌した。酢酸エチル及び水を添加し、有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄

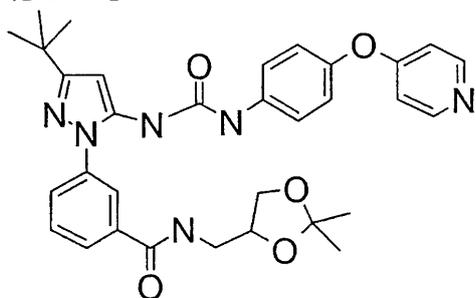
50

上で乾燥し、減圧でエバポレートした。HPLC精製(10~90%水性アセトニトリル)により、純粋な標題の化合物(270mg, 73%)を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 8.93(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.72(t, J = 6.07.66(m, 2H), 8.30(d, J = 5.7 Hz), 8.13(t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.89(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.69(m, 2H), 7.19(d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.96(d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.72(d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 3.95(t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.68(t, J = 6.0 Hz, 1H) 3.28-3.45(m, 2H), 1.314(s, 3H), 1.27(s, 9H), 1.22(s, 3H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 617.3, RT = 2.54 min.

〔実施例20〕

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチルベンズアミド :

【化84】



20

【0204】

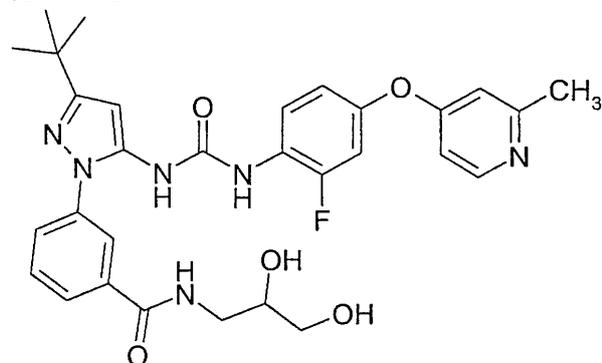
この化合物は、3-(3-tert-ブチル-5-{3-[2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレイド}ピラゾール-1-yl)-N-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)ベンズアミドについて記載したのと同様にして調製した。MS LC-MS[M+H]⁺ = 585.3, RT = 2.59分

〔実施例21〕

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド :

30

【化85】



40

【0205】

3-(3-tert-ブチル-5-{3-[2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレイド}ピラゾール-1-yl)安息香酸(100mg, 0.20mmol)、3-アミノプロパン-1,2-ジオール(22mg, 0.24mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(46mg, 0.24mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(29mg, 0.24mmol)

50

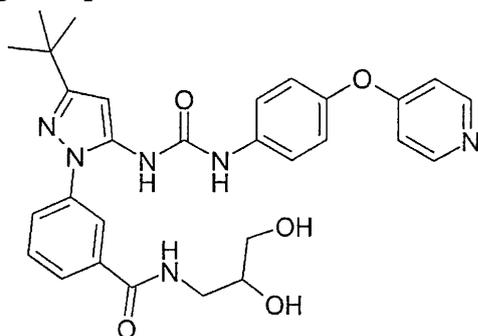
1) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 2 m g , 0 . 2 4 m m o l) を T H F 及び D C M 中 へ 含 ぶ 混 合 物 を 、 室 温 に て 一 晩 攪 拌 し た 。 酢 酸 エ チ ル 及 び 水 を 添 加 し 、 有 機 相 を 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 減 圧 で エ バ ポ レ ー ト し た 。 H P L C 精 製 (1 0 ~ 9 0 % 水 性 ア セ ト ニ ト リ ル) に よ り 、 純 粋 な 標 題 の 化 合 物 (2 3 m g , 2 0 %) を 得 た 。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.97 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 577.3, RT = 1.54 min.

10

【実施例 2 2】

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド

【化 8 6】



20

【0 2 0 6】

3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 , 2 - ジメチル - [1 , 3] ジオキソラン - 4 - イルメチルベンズアミド (1 2 0 m g , 0 . 2 1 m m o l) を ア セ ト ン 中 に 含 ぶ 溶 液 に 、 2 N H C l (0 . 2 m L , 0 . 4 m m o l) を 添 加 し た 。 混 合 物 を 室 温 に て 一 晩 攪 拌 し た 。 E t O A c を 添 加 し 、 有 機 層 を 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 M g S O ₄ 上 で 乾 燥 し 、 減 圧 で エ バ ポ レ ー ト し た 。 H P L C 精 製 (1 0 ~ 9 0 % 水 性 ア セ ト ニ ト リ ル) に よ り 、 純 粋 な 標 題 の 化 合 物 (3 6 . 5 m g , 3 3 %) を 得 た 。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.19 (s, 1H), 8.54 (s, 4H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.49 (m, 4H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.37 (s, 1H), 3.71 - 3.11 (m, 5H), 1.20 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 545.3, RT = 2.21 min.

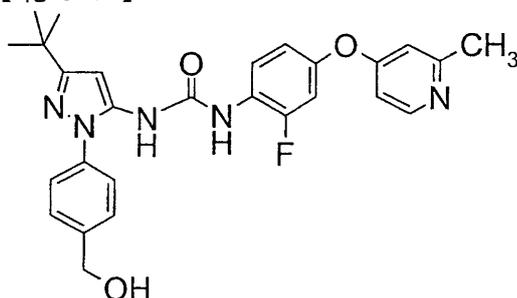
30

【実施例 2 3】

1 - [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

40

【化 8 7】



50

【0207】

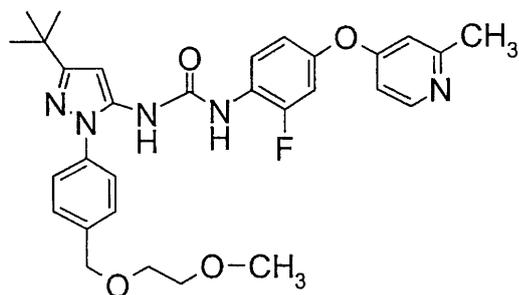
4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) 安息香酸メチルエステル (700 mg , 1.35 mmol) を無水 THF 中に含む溶液に、0 で、水素化アルミニウムリチウム含有 THF の 1 N 溶液 (0.95 mL , 0.95 mmol) をゆっくり添加した。混合物を室温にて 15 分間攪拌し、次いで、水を滴下して反応をクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、減圧でエバポレートした。残渣 HPLC によって精製し (10% ~ 90% 水性アセトニトリル)、600 mg (90%) の標題の化合物を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.18 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 490.2, RT = 2.41 min.

10

〔実施例 24〕

1 - { 5 - tert - ブチル - 2 - [4 - (2 - メトキシ - エトキシメチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 88】



20

【0208】

1 - [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (170 mg , 0.35 mmol) を無水 THF 中に含む溶液に、K₂CO₃ (52 mg , 0.38 mmol)、その後で塩化メタンスルホニル (30 μL , 0.38 mmol) を添加した。混合物を室温にて 1 日攪拌し、次いで、2 - メトキシ - エタノール (213 mg , 3.5 mmol) を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌し、次いで、EtOAc、その後で飽和 Na₂CO₃ 添加した。有機層を飽和 Na₂CO₃ 及び食塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、減圧でエバポレートした。HPLC による精製 (10% ~ 90% 水性アセトニトリル) により、純粋な生成物 (10 mg , 5%) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.93 - 6.69 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.25 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 548.1, RT = 2.69 min.

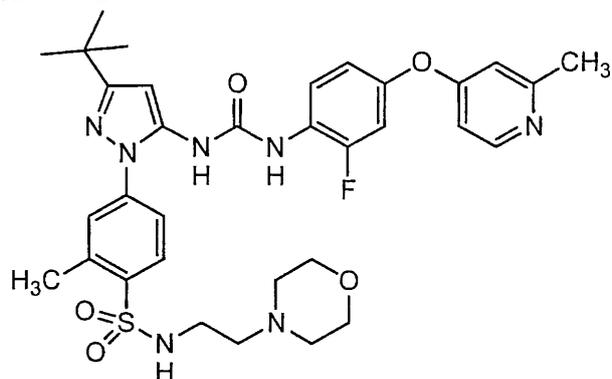
30

40

〔実施例 25〕

4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] ウレイド } ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミド :

【化 8 9】



10

【0209】

4 - (5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) ベンゼンスルホンアミド (1 5 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) を無水 D C E (1 m L) 中に含む溶液に、C D T (6 4 m g , 0 . 3 9 m m o l , 1 . 1 当量) を添加し、反応物を窒素下で 5 0 ° にて 1 8 時間攪拌した。2 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミン (8 6 m g , 0 . 3 9 m m o l , 1 . 1 当量) を無水 T H F (1 m L) 中に含む溶液を、この反応液に添加し、溶液を、5 0 ° 下で 3 日間攪拌した。反応混合物を、E t O A c (5 0 m L) と水 (5 0 m L) に分配した。有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を H P L C によって精製し、D C M / ヘキサンから再結晶させ、5 5 m g (2 3 %) の標題の化合物を白色固形物として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.92 (d , J = 14.4 Hz , 2H) , 8.30 (d , J = 5.7 Hz , 1 H) , 8.07 (t , J = 9 Hz , 1H) , 7.95 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 7.68 (t , J = 6 Hz , 1H) , 7.58 to 7.51 (m , 2H) , 7.25 (dd , J = 11.4, 2.4 Hz , 1H) , 6.97 to 6.92 (m , 1H) , 6.77 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 6.74 to 6.70 (m , 1H) , 6.41 (s , 1H) , 3.45 (t , J = 4.5 Hz , 4H) , 2.93 (q , J = 6H , 2H) , 2.65 (s , 3H) , 2.39 (s , 3H) , 2.25 (t , J = 6.9 Hz , 2H) , 2.20 to 2.17 (m , 4H) , 1.27 (s , 9H) ; MS LC-MS[M+H]⁺ = 666 , RT = 2.26 min.

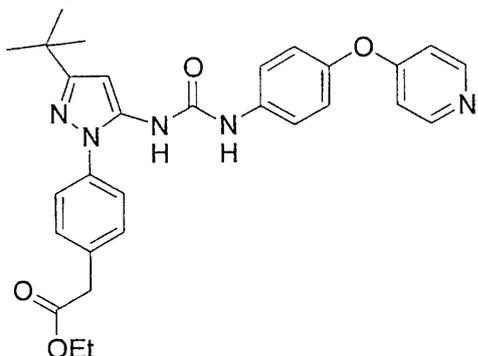
20

【実施例 2 6】

(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸エチルエステル :

30

【化 9 0】



40

【0210】

(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸エチルエステル (3 . 0 g , 7 . 1 2 m m o l) 及び 4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (1 . 2 6 g , 6 . 7 8 m m o l) を T H F (5 0 m L) 中に含む混合物を、6 0 ° で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次

50

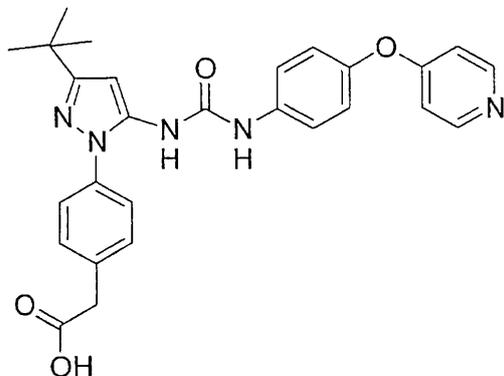
いで、減圧でエバポレートし、褐色のシロップ状物を得、これをMPLCにより精製した(25:75~70:30 EtOAc/ヘキサン)。所望の生成物を、白色固体(2.42g)として70%収率で得た。¹H-NMR (CD₂Cl₂-d₂) 8.35 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 514.2, RT = 2.66 min.

〔実施例27〕

(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸 :

10

【化91】



20

【0211】

(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸エチルエステル(2.42g, 4.72mmol)をTHF/H₂O/EtOH(3:1:1, 50mL)中に含む懸濁液に、LiOH(0.34g, 14.15mmol)を添加し、得られた反応混合物を室温にて2.5時間攪拌した。混合物を減圧でエバポレートし、シロップ状の残渣を得た。残渣を1N HClに溶解し、次いで、酸性度をpH約7に調整した。混合物を、EtOAcで洗浄し、次いで、水相をpH5~6まで酸性化した。形成された白色沈殿物を濾過によって回収し、で水及びヘキサンで洗浄し、風乾燥し、生成物を白色固体(2.1g)として92%収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.45 (broad, 1H), 9.64 (broad, 1H), 8.98 (broad, 1H), 8.38 (dd, JJ = 1.6 Hz, 4.7 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (dd, JJ = 2.1 Hz, 6.9 Hz, 2H), 6.84 (dd, JJ = 1.6 Hz, 4.7 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 486.2, RT = 2.39 min.

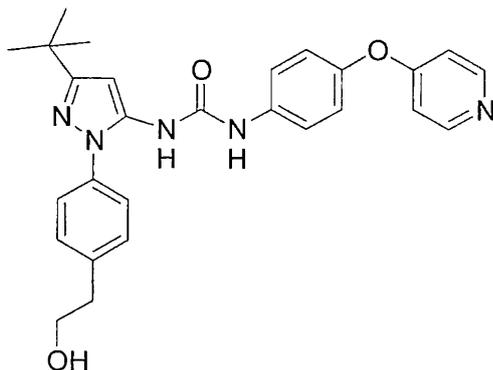
30

〔実施例28〕

N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] 尿素 :

40

【化92】



50

【0212】

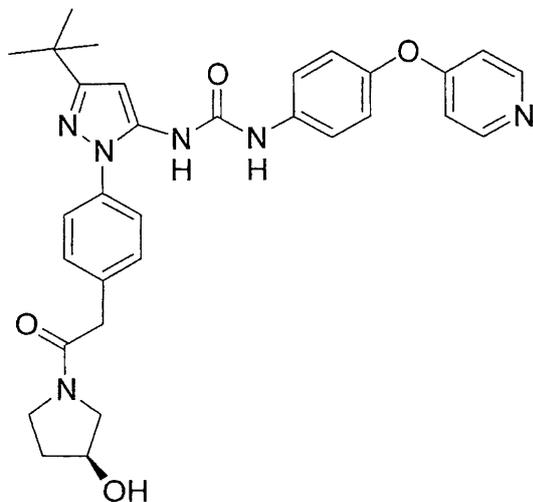
(4 - {3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸 (100 mg, 0.21 mmol) を中に含む THF (4 mL) 溶液に、ボラン - 亜硫酸メチル錯体 (0.51 mL, 2 M THF 中) を、攪拌しながら室温にて滴下した。得られた反応混合物を、2 時間還流加熱し、次いで室温まで冷却し、EtOH / 1 N HCl の添加によってクエンチした。得られた混合物を 1 時間還流加熱し、混合物を室温まで冷却し、減圧でエバポレートし、残渣を、EtOAc と飽和 NaHCO₃ の混合物に溶解した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮し、MPLC によって精製した (50 : 50 ヘキサン / EtOAc)。所望の生成物を、白色固体 (50 mg) として 51 % 収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.12 (s, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 472.2, RT = 2.35 min.

10

【実施例 29】

N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 93】



20

30

【0213】

(4 - {3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸 (150 mg, 0.31 mmol)、(S) - 3 - ピロリジノール (54 mg, 0.62 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI, 71 mg, 0.37 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトラゾール水和物 (HOBT, 50 mg, 0.37 mmol) 及びトリエチルアミン (0.09 mL, 0.62 mmol) を THF / CH₂Cl₂ (1 / 1, 6 mL) 中に含む混合物を、室温にて一晩攪拌した。混合物を減圧でエバポレートし、残渣を CH₂Cl₂ / MeOH に溶解し、MPLC によって精製した (EtOAc / ヘキサン / MeOH)。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.13 (s, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (dd, JJ = 1.8 Hz, 4.8 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.97 (dd, JJ = 3.8 Hz, 44.1 Hz, 1H), 4.27 (broad d, J = 30.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 4H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 555.2, RT = 2.28 min.

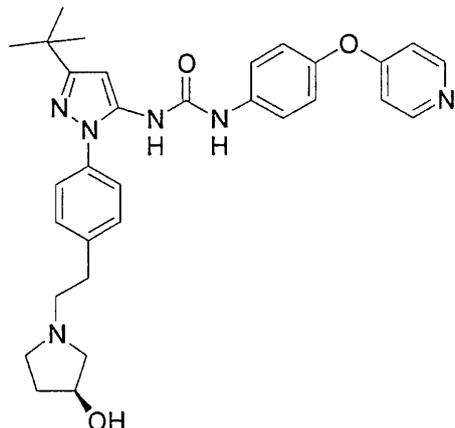
40

【実施例 30】

50

N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 :

【化 9 4】



10

【 0 2 1 4 】

標題の化合物を、N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素について記載したのと同様にして、(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸を N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 (90 mg , 0 . 16 mmol) に置き換えて調製した。標題の化合物 HPLC によって精製し、HPLC から単離された TFA 塩を中和し、標題の化合物を、白色固体 (25 mg) として 29 % 収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.11 (broad, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.16 (broad, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.96 (broad, 1H), 1.52 (broad, 1H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 541.2, RT = 2.04 min.

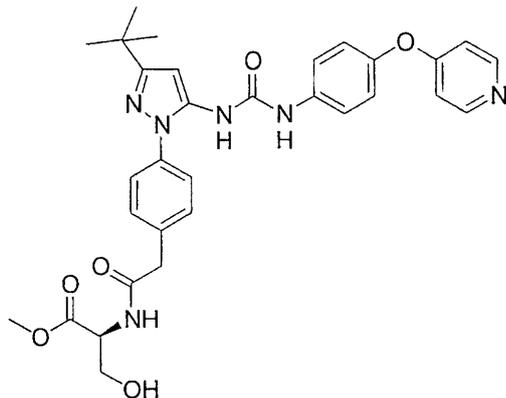
20

30

〔 実施例 3 1 〕

N - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセチル] - L - セリン酸メチルエステル :

【化 9 5】



40

【 0 2 1 5 】

50

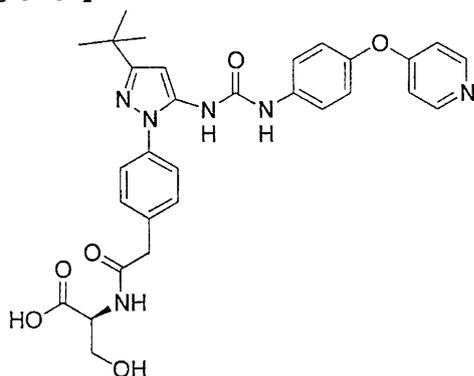
標題の化合物を、N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素について記載したのと同様にして、(S) - 3 - ピロリジノールをL - セリンメチルエステル塩酸塩に置き換えて調製した。所望の生成物をMPLCにより精製し(EtOAc/ヘキサン/MeOH)、固形物(150mg)として62%収率で得た。この物質の試料を、HPLCによってさらに精製し、HPLCから単離されたTFA塩を中和して標題の化合物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.12 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H) 8.40 (m, 3H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.61 (m, 6H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 587.2, RT = 2.27 min.

10

〔実施例32〕

N - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセチル] - L - セリン :

【化96】



20

【0216】

標題の化合物を、(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸について記載したのと同様にして、調製した。標題の化合物を、青白色の固形物として78%収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.59 (broad, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 4H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.05 (broad, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 3H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 573.1, RT = 2.22 min.

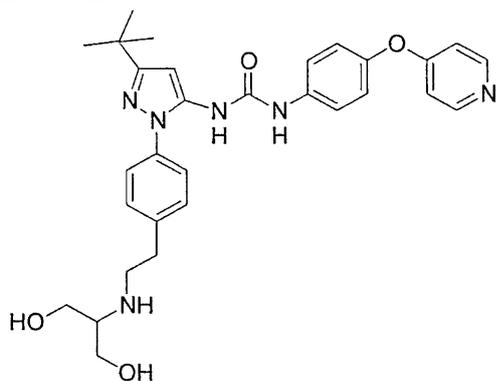
30

〔実施例33〕

2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] アセトアミド :

40

【化97】



10

【0217】

標題の化合物を、N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]エチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素について記載したのと同様にして調製し、白色固体として24%収率で得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 9.11 (s, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.60 (broad, 1H), 1.27 (s, 9H); MS LC-MS[M+H]⁺ = 545.3, RT = 2.14 min.

20

〔生物学的アッセイの実施例〕

Flk-1 (マウスVEGFR-2) 生化学的アッセイ:

【0218】

このアッセイは、96ウェル不透明プレート (Costar 3915) において、TR-FRET形式で行なった。反応条件は、以下のとおり: 10 μM ATP, 25 nM ポリグT-ビオチン, 2 nMのEu-標識ホスホ-Tyr Ab (PY20 Perkin Elmer), 10 nM APC (Perkin Elmer), 7 nMのFlk-1 (キナーゼドメイン), 1% DMSO, 50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.1 mMのEDTA, 0.015% BRIJ, 0.1 mg/mL BSA, 0.1%メルカプト-エタノール) である。反応は、酵素の添加により開始する。各ウェル内の最終反応容量100 μLである。プレートの読み取りを、615及び665 nmの両方で、Perkin Elmer Victor V Multilabelカウンターにて、反応開始後、約1.5~2.0時間に行なった。各ウェルについて、シグナルを、比(665 nm / 615 nm) × 10000として計算する。

30

【0219】

このVEGFR2キナーゼアッセイで試験した式Iの化合物は、有意な阻害活性 (IC₅₀ < 10 μM) を示した。実施例1~33の化合物は、このアッセイにおいて、IC₅₀ < 300 nMのVEGFR2キナーゼ活性の阻害を示した。

【0220】

Trk-A FRET 生化学的アッセイ:

このアッセイでは、ヒト組換えTrk-AのN-末端HIS-タグ化細胞内キナーゼドメインを96ウェルプレートにおいて使用する。これは、ホモジニアス時間分解FRET形式におけるキナーゼ活性の検出のためのビオチン化-ポリ-GluTyr基質及びEu-標識抗ホスホチロシン抗体を伴う。Trk-A生化学的FRETアッセイプロトコルは、以下のとおりである。試験化合物の10 mMストック溶液を1 mM 100% DMSOに希釈する。これらのストック溶液は、100% DMSOにより合計7工程で5倍程度に希釈し、8-点IC₅₀曲線を作成する。希釈した化合物を、1:4で蒸留水と合わせ、アッセイ用の25 × 希釈プレートを形成する。

40

【0221】

50

25 × 希釈プレートからの化合物の2 μL部分を、23 μLのアッセイ緩衝液(50 mM HEPES pH 7.0, 5 mM MnCl₂, 0.1% BSA, 0.5 mM バナデート, 0.1% -メルカプトエタノール)とともに96ウェル内の半分の容量の不透明(黒)プレート(Costar#3694)内に入れる。ATPを、陰性対照(5 μLの40 μM)を除き、すべてのウェルに添加する。5 μLの2.2 μg/mLポリ(Glutyr)-ピオチン(CIS US #61 GT0BLB)及び15 μLの6.66 nM Trk-A(アッセイ緩衝液で希釈)を、プレートに添加し、反応を開始する。

【0222】

室温で60分後、アッセイを5 μLの0.5 M EDTAの添加によって停止する。各々25 μLの340 ng/mL PY20クリプテート抗体(CIS US #61Y20KLA)及び40 nM ストレプトアビジン標識APC(SA-XL-CIS US #611 SAXLB)を、展開(development)緩衝液(50 mM HEPES pH 7.0, 0.8 M KF, 0.1% BSA)中に添加する。アッセイプレートを室温で少なくとも1時間置き、次いで、Perkin Elmer Victor 2 装置の615及び665 nM発光での目盛りを読む。これらの2つの数値の比を、データの計算に用いる。

10

【0223】

実施例1~243の化合物は、このアッセイにおいてTrk-Aキナーゼ活性の有意な阻害を示した(IC₅₀ < 1 μM)。実施例1~33の化合物は、このアッセイにおいて、IC₅₀ < 200 nMのTrk-Aキナーゼ活性阻害を示した。

【0224】

当業者は、前述の情報及び当該技術分野において利用可能な情報を用い、本発明を、そのさらなる程度まで利用し得ると考える。本明細書に記載する本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、変更及び修正が本発明に対してなされ得ることは、当業者には自明であるはずである。上記及び下記の主題の見出しは、特定の情報が本出願書類のどこに見られ得るかの誘導である意図するが、本出願書類において、かかる主題に関する情報がどこに見られ得るかの唯一の情報源であることは意図しない。

20

【0225】

上記に引用したすべての刊行物及び特許は、引用により本明細書に組み込まれる。

【0226】

以下に列挙し、表1に示す化合物を、上記のようにして、適切な出発物質又は中間体を選択し、実施例1~33に記載の方法又は当該技術分野で知られた他の標準的な化学的方法を用いることにより調製した。

30

1. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド

2. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

3. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

40

4. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

5. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

6. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

50

7. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 3 - メトキシプロパンアミド
8. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
9. 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2 , 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸
10. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル ブチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
11. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
12. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [[(ジメチルアミノ) スルホニル] (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
13. N - (1 - { 3 - [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
14. N - { 1 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
15. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2 - メトキシアセトアミド
16. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
17. N - [1 - (4 - { [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
18. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリシンアミド
19. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] - アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [(2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル] ベンズアミド
20. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [(2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチル] ベンズアミド
21. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド
22. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) ベンズアミド
23. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 -

イル)オキシ]フェニル}尿素

24. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

25. 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] - アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド

26. (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸エチルエステル 10

27. (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) 酢酸

28. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

29. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 20

30. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

31. N - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセチル] - L - セリン酸メチルエステル

32. N - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセチル] - L - セリン

33. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - { [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) エチル] アミノ } エチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 30

34. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

35. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

36. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 40

37. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

38. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

39. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

40. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
41. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
42. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
43. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 10
44. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
45. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
46. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 20
47. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
48. 4 - { 2 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル
49. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペリジン - 4 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 30
50. 4 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェノキシ) ブタン酸ブチルエステル
51. 4 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] ブタン酸ブチルエステル
52. { 2 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] エチル } カルバミン酸 tert - ブチルエステル 40
53. N - { 1 - [4 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
54. 4 - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] ブタン酸
55. 4 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェノキシ) ブタン酸
56. 4 - [2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェノキシ] ブタン酸 50

- ルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
57. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素
58. 4-[2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル
59. [2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル 10
60. N-{1-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素
61. [2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル
62. N-{1-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]尿素 20
63. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素
64. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素
65. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素
66. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素 30
67. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素
68. N-{3-tert-ブチル-1-[3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素
69. N-{3-tert-ブチル-1-[3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素 40
70. N-{3-tert-ブチル-1-[3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素
71. N-{3-tert-ブチル-1-[3-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素
72. N-{3-tert-ブチル-1-[3-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素 50

73. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
74. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
75. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
76. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - メトキシプロパンアミド 10
77. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド
78. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 2 - メトキシアセトアミド
79. 2 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル酢酸エステル 20
80. 2 - プロモ - N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アセトアミド
81. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - モルホリン - 4 - イルアセトアミド
82. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - ピロリジン - 1 - イルアセトアミド 30
83. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
84. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド
85. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
86. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 40
87. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
88. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
89. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素 50

) フェニル] 尿素

90. 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸

91. 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸

92. 4 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸

93. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

94. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

95. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

96. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [[(ジメチルアミノ) スルホニル] (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

97. N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

98. N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - 2 - メトキシアセトアミド

99. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

100. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

101. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

102. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

103. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 3 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素

104. 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソブタン酸

105. 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチル 4 - オキソブタン酸

106. 4 - [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イル

10

20

30

40

50

- オキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸
107. 4-[(3-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)アミノ]-2,2-ジメチル4-オキソブタン酸
108. N-[3-(3-tert-ブチル-5-{ [({2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-2-メトキシアセトアミド
109. N-(3-tert-ブチル-1-{3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素 10
110. N-(3-tert-ブチル-1-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素
111. N-(3-tert-ブチル-1-{3-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素
112. N-(3-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド 20
113. N-(3-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド
114. N-(3-tert-ブチル-1-{3-[[(ジメチルアミノ)スルホニル] (2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素
115. N-(3-tert-ブチル-1-{3-[2-モルホリン-4-イルエチル]アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素 30
116. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド
117. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド
118. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-メチル-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンズアミド
119. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)ベンズアミド 40
120. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド
121. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド
122. 4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド 50

- 1 2 3 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (3 -
ピロリジン - 1 - イルプロピル) ベンズアミド
- 1 2 4 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 -
(1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル] ベンズアミド
- 1 2 5 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 -
(1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンズアミド
- 1 2 6 . 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] - アミノ } - 1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド 10
- 1 2 7 . 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] - アミノ } - 1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド
- 1 2 8 . 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンズアミド
- 1 2 9 . 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) - カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラ 20
ゾール - 1 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド
- 1 3 0 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 -
(ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド
- 1 3 1 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 -
モルホリン - 4 - イルエチル) ベンズアミド
- 1 3 2 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (4 -
ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド 30
- 1 3 3 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 -
ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド
- 1 3 4 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 -
(ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド
- 1 3 5 . 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - メチル
N - [2 - (メチルスルホニル) エチル] ベンズアミド
- 1 3 6 . 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) 40
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 -
ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド
- 1 3 7 . 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 -
(ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド
- 1 3 8 . 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 -
メトキシエチル) ベンズアミド
- 1 3 9 . 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (テト 50

ラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

140. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - { [6
- (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ベンズアミド

141. N - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1
H - ピラゾール - 1 - イル } ベンズアミド

142. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [3 -
(1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンズアミド

10

143. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 -
(2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ベンズアミド

144. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 -
(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンズアミド

145. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (3 -
ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) ベンズアミド

146. 4 - { [(3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イ
ルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベ
ンゾイル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

147. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (ピペ
リジン - 4 - イルメチル) ベンズアミド

148. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (3 -
ヒドロキシプロピル) ベンズアミド

149. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド

30

150. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド

151. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 -
ヒドロキシエチル) ベンズアミド

152. N - [2 - (アセチルアミノ) エチル] - 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - {
[({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミ
ノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンズアミド

40

153. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] ベンズアミ
ド

154. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

155. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) ベンズアミド

50

156. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド

157. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンズアミ
ド

158. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ベンズアミド

10

159. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (4 - ピロリジン - 1 - イルブチル) ベンズアミド

160. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) ベンズアミド

161. 4 - ({ [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1
H - ピラゾール - 1 - イル) ベンゾイル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸
tert - ブチルエステル

20

162. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ベンズアミド

163. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (テト
ラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド

164. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 -
モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド

165. 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド

30

166. 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンス
ルホンアミド

167. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 -
(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチル] ベンゼンスルホンアミド

168. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチル
- N - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) ベンゼンスルホンアミド

40

169. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ)
フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (テト
ラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンア
ミド

170. 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル
ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾ
ール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - 2 - (トリフルオロ
メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

50

171. 4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチル N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド
172. 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド
173. 4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド 10
174. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド
175. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド
176. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - (2 - メトキシエチル) ベンゼンスルホンアミド 20
177. 3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド
178. 3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチル ピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンゼンスルホンアミド
179. N - { 1 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
180. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2 - メトキシアセトアミド 30
181. N - { 1 - [4 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
182. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - メトキシアセトアミド
183. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { [(2 - メトキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素 40
184. N - [1 - (4 - { [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] 尿素
185. N - [1 - (4 - { [ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素
186. N - [1 - (4 - { [ビス (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
187. N - [1 - (4 - { [ビス (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フ 50

- エニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ)フェニル] 尿素
188. N - [1 - (4 - { [ビス(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] メチル} フェニル) - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} 尿素
189. N₂ - アセチル - N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) グリシンアミド
190. { 2 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) アミノ] - 2 - オキソエチル} カルバミン酸 tert - ブチルエステル 10
191. { 2 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエチル} カルバミン酸 tert - ブチルエステル
192. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) - 2 - (1 - メチル 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセトアミド
193. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) グリシンアミド 20
194. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アセトアミド
195. N₂ - アセチル - N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] グリシンアミド
196. (2 - { [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アミノ} - 2 - オキソエチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル 30
197. (2 - { [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アミノ} - 1 - メチル - 2 - オキソエチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル
198. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセトアミド
199. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド 40
200. N₂ - アセチル - N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) グリシンアミド
201. { 2 - [(4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] アミノ} カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ベンジル) アミノ] - 2 - オキソエチル} カルバミン酸 tert - ブチルエステル
202. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} アミノ) カルボニル] アミノ} - 1 H - 50

ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アラニンアミド

203. N - [4 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] グリシンアミド

204. N - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) アラニンアミド

205. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (3 - { [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

206. N - { 1 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素

207. N - { 1 - [3 - (アミノメチル) フェニル] - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

208. N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) アセトアミド

209. N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] アセトアミド

210. N₂ - アセチル - N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) グリシンアミド

211. N - (3 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } ベンジル) - 2 - メトキシアセトアミド

212. N₂ - アセチル - N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] グリシンアミド

213. N - [3 - (3 - tert - ブチル - 5 - { [({ 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } アミノ) カルボニル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル] - 2 - メトキシアセトアミド

214. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (3 - { [(2, 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

215. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [3 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

216. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

217. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (メトキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

218. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) メチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } 尿素

219. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (メトキシメチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - { 2 - フルオロ - 4 - [(2 - メチルピリジン - 4 -

10

20

30

40

50

イル)オキシ]フェニル}尿素

220. N-(3-tert-ブチル-1-{4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素

221. [4-(3-tert-ブチル-5-{ [({2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸エチルエステル

222. [4-(3-tert-ブチル-5-{ [({2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)カルボニル]アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸

223. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-{2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}尿素

224. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

225. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

226. 4-[(4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

227. N-(3-tert-ブチル-1-{4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

228. 2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-N-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]アセトアミド

229. 2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド

230. 2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アセトアミド

231. N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

232. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

233. N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

234. 2-(4-{3-tert-ブチル-5-[({ [4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

235. N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素

10

20

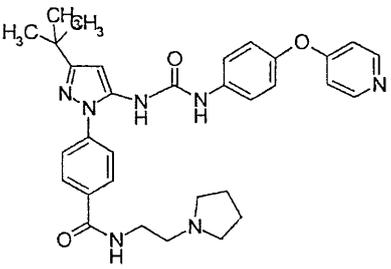
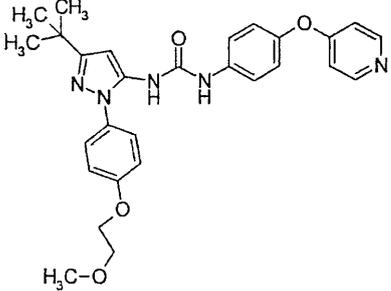
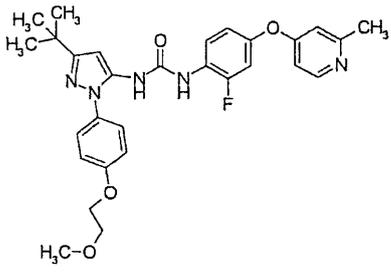
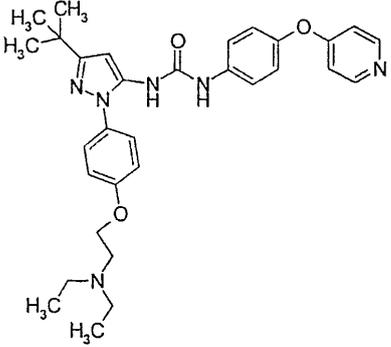
30

40

50

236. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
237. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
238. N - { 3 - tert - ブチル - 1 - [4 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
239. 2 - (4 - { 3 - tert - ブチル - 5 - [({ [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } フェニル) - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アセトアミド 10
240. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
241. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
242. N - (3 - tert - ブチル - 1 - { 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] フェニル } - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素 20
243. N - [3 - tert - ブチル - 1 - (4 - { 2 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] エチル } フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N ' - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] 尿素
- 【 0 2 2 7 】

【表 1】

実施例番号	構造	IUPACによる名称	LC-MS m/z (MH ⁺)	保持時間 (分)
1		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド	568	2.48
2		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	502	2.84
3		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	534	2.39
4		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	543	2.16

10

20

30

40

【表2】

5		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	555	2.73	
6		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	502	2.36	
7		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-3-メトキシプロパンアミド	529	2.20	
8		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.39	

10

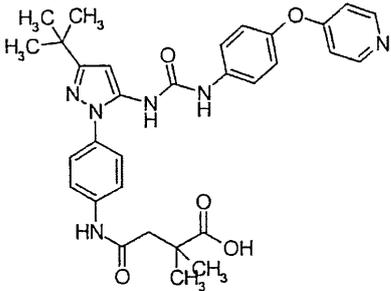
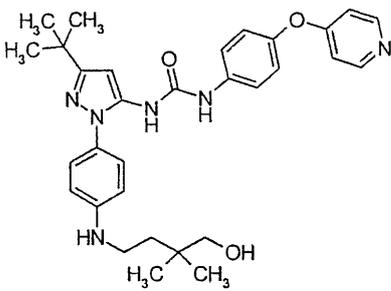
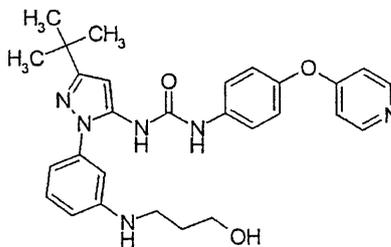
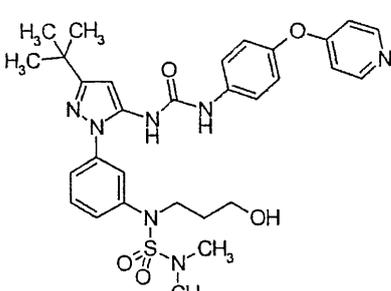
20

30

40

【0229】

【表3】

9		4-[(4-[3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-2,2-ジメチル4-オキソブタン酸	571	2.49	10
10		N-(3-tert-ブチル-1-[4-(4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	543	2.31	20
11		N-(3-tert-ブチル-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.29	30
12		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[[ジメチルアミノ]スルホニル](3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	608	2.45	40

【0230】

【表4】

13		N-(1-[3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	531	2.27	10
14		N-[1-[4-(アミノメチル)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	457	1.96	20
15		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2-メトキシアセトアミド	529	2.29	30
16		N-[3-tert-ブチル-1-(4-[[[2-メトキシエチル]アミノ]メチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	515	2.02	40

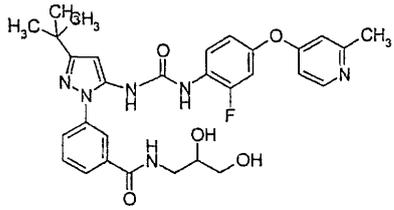
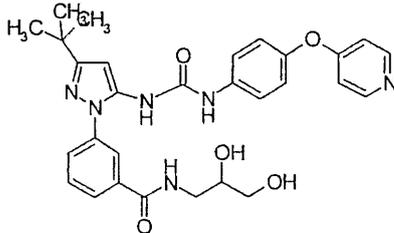
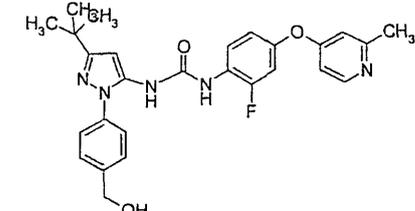
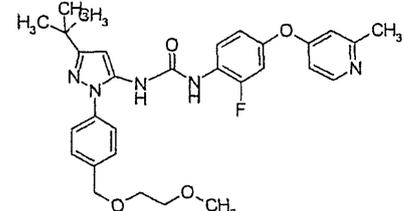
【0231】

【表5】

17		<p>N-[1-(4-[[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル]フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素</p>	545	2.03	10
18		<p>N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)グリシナムイド</p>	514	2.01	20
19		<p>3-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]ベンズアミド</p>	617	2.54	30
20		<p>3-{3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]ベンズアミド</p>	585	2.59	40

【0232】

【表 6】

21		3-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ベンズアミド	577	1.54
22		3-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ベンズアミド	545	2.21
23		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	490	2.41
24		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	548	2.69

10

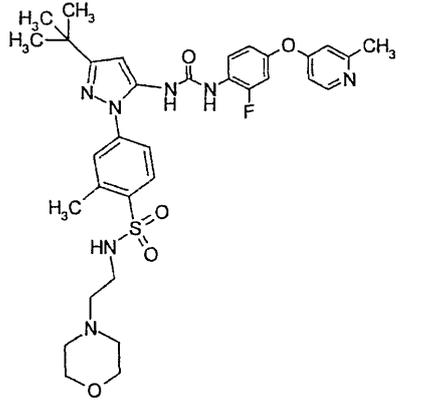
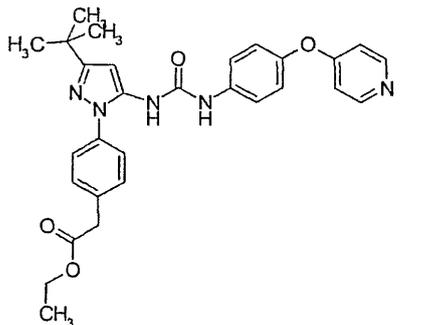
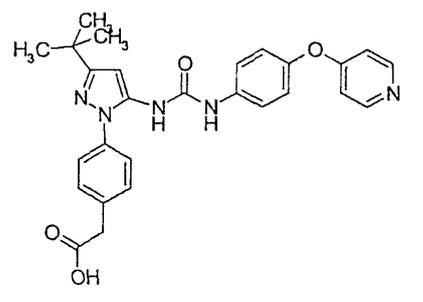
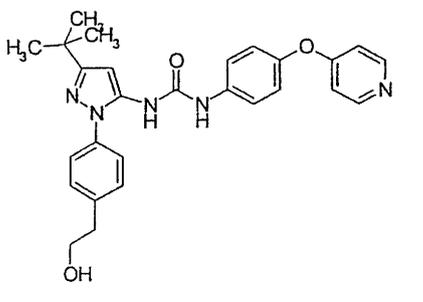
20

30

40

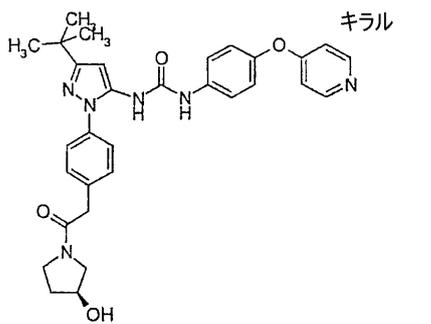
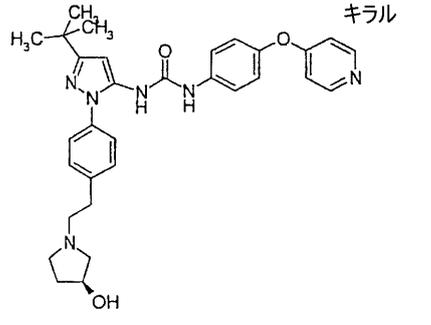
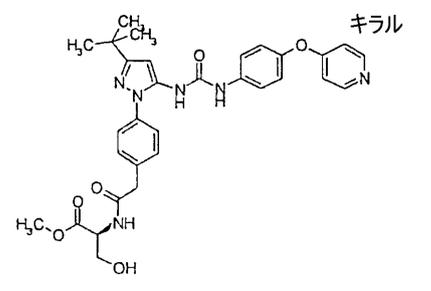
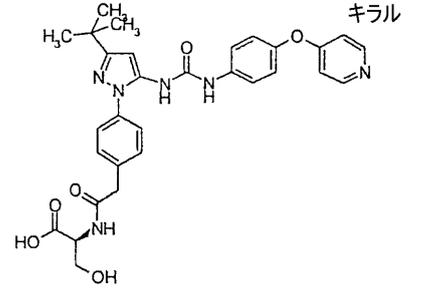
【 0 2 3 3 】

【表 7】

25		4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンゼンスルホンアミド	666	2.26	10
26		(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)酢酸エチルエステル	514	2.66	20
27		(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)酢酸	486	2.39	30
28		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	472	2.36	40

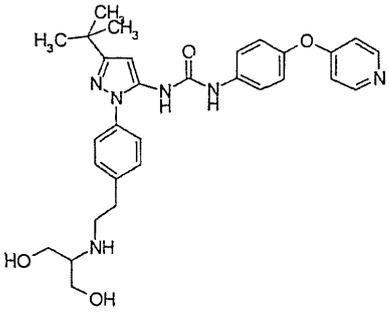
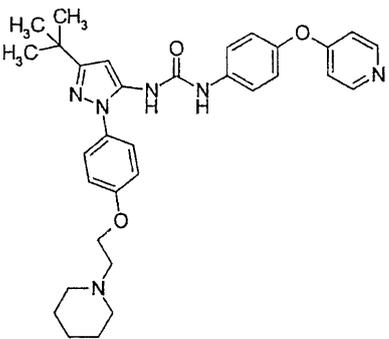
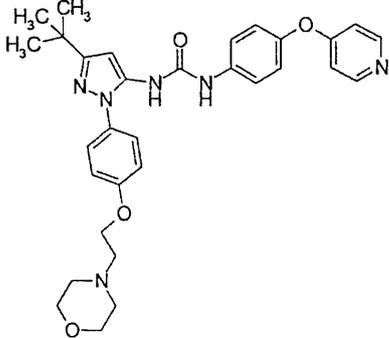
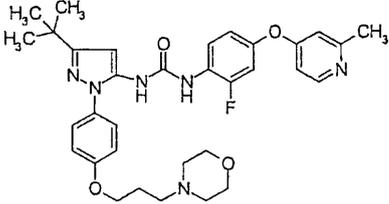
【 0 2 3 4 】

【表 8】

29		N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	555	2.28	10
30		N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]エチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	541	2.04	20
31		N-[(4-{3-tert-ブチル-5-([(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)アセチル]-L-セリン酸メチルエステル	587	2.27	30
32		N-[(4-{3-tert-ブチル-5-([(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)アセチル]-L-セリン	573	2.22	40

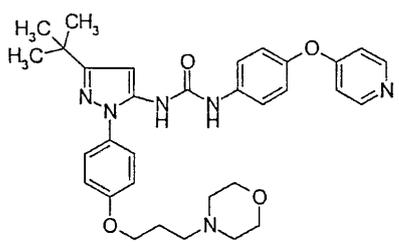
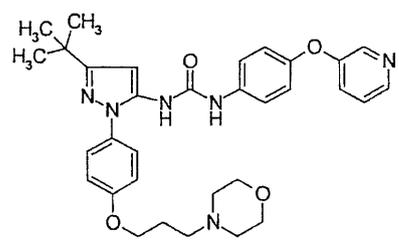
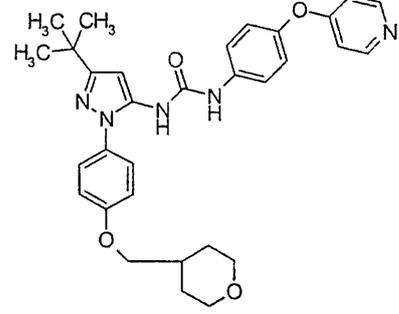
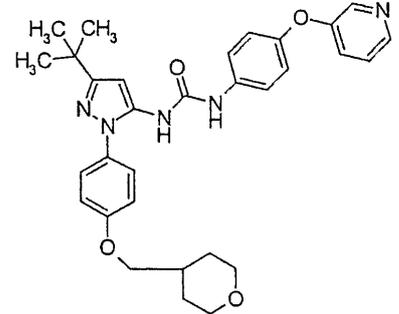
【 0 2 3 5 】

【表 9】

33		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-[[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ]エチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	545	2.14	10
34		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	555	1.78	20
35		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	557	1.97	30
36		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	603	2.12	40

【 0 2 3 6 】

【表 10】

37		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	571	2.47	10
38		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	571	2.73	20
39		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	542	2.57	30
40		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	0	2.87	40

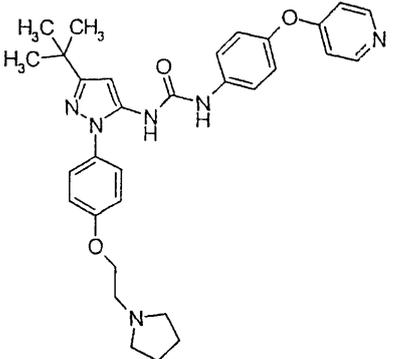
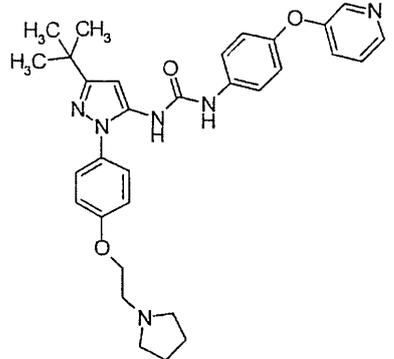
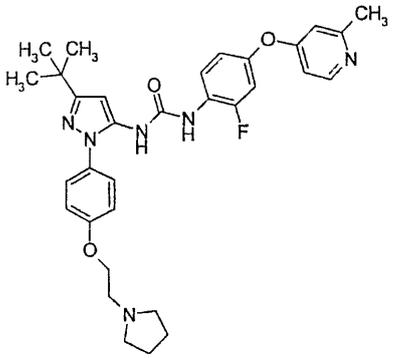
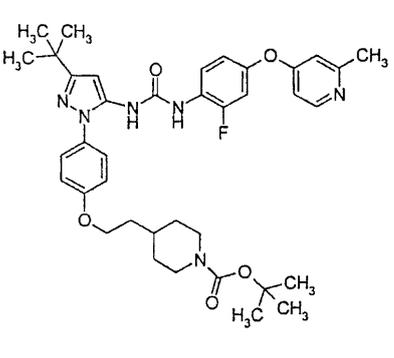
【0237】

【表 1 1】

41		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	574	2.67	10
42		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	534	2.85	20
43		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	502	2.88	30
44		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	502	2.53	40

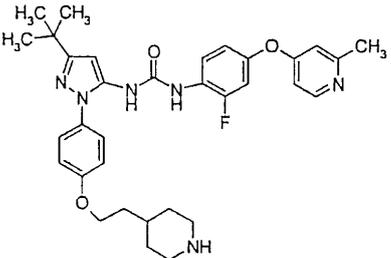
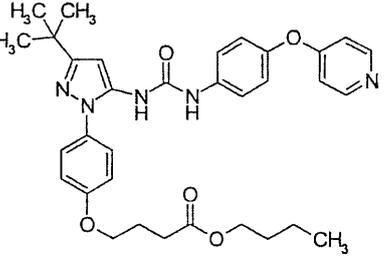
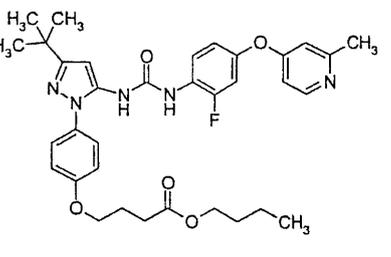
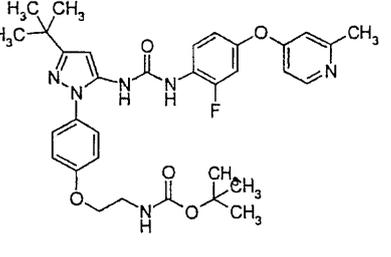
【 0 2 3 8 】

【表 1 2】

45		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	541	2.52	10
46		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	541	2.68	20
47		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	573	2.57	30
48		4-{2-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	687	3.24	40

【 0 2 3 9 】

【表 1 3】

49		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	587	2.74	10
50		4-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)ブタン酸ブチルエステル	586	3.40	20
51		4-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ]ブタン酸ブチルエステル	618	3.42	30
52		{2-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ]エチル}カルバミン酸tert-ブチルエステル	619	3.20	40

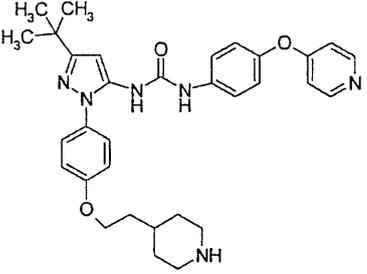
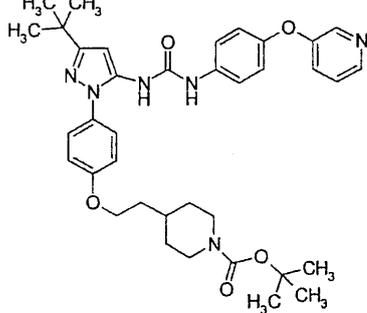
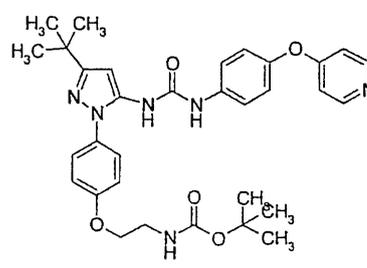
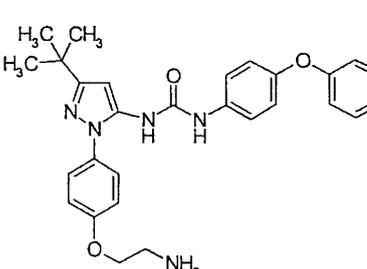
【 0 2 4 0 】

【表 1 4】

53		N-[1-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	519	0.36	10
54		4-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ]ブタン酸	562	2.95	20
55		4-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ)ブタン酸	530	2.51	30
56		4-[2-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	655	3.48	40

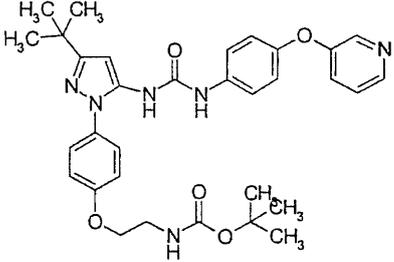
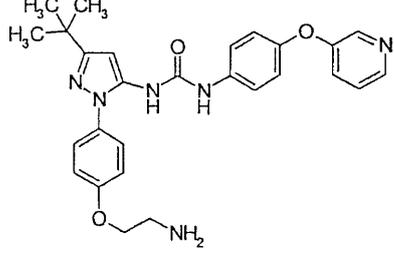
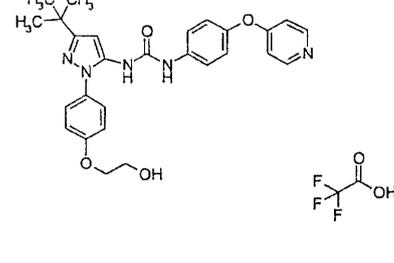
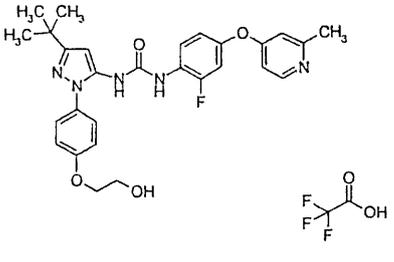
【 0 2 4 1 】

【表 15】

57		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピペリジン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	555	2.28	10
58		4-[2-(4-[3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	655	3.51	20
59		[2-(4-[3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル	587	3.13	30
60		N-[1-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	487	2.12	40

【0242】

【表 16】

61		[2-(4-[3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェノキシ)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル	587	3.31
62		N-[1-[4-(2-アミノエトキシ)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]尿素	487	2.25
63		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素トリフルオロ酢酸(塩)	488	2.29
64		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素トリフルオロ酢酸(塩)	520	2.80

10

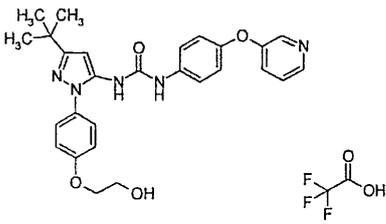
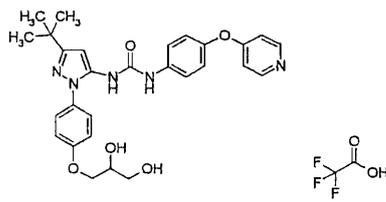
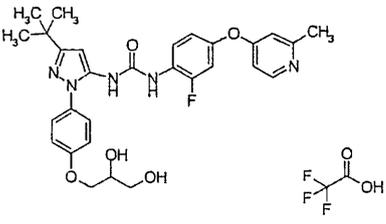
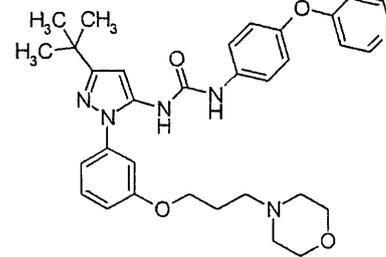
20

30

40

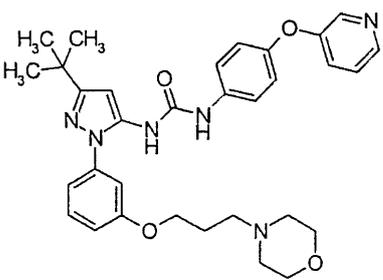
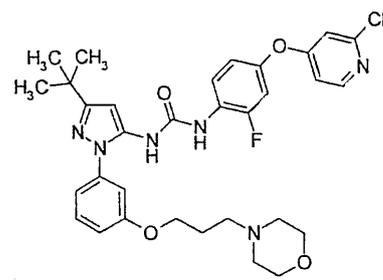
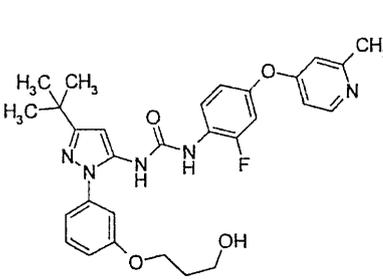
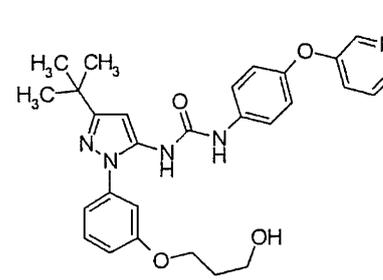
【0243】

【表 17】

65		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素トリフルオロ酢酸(塩)	488	2.49	10
66		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素トリフルオロ酢酸(塩)	518	2.30	20
67		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素トリフルオロ酢酸(塩)	550	2.47	30
68		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	571	2.53	40

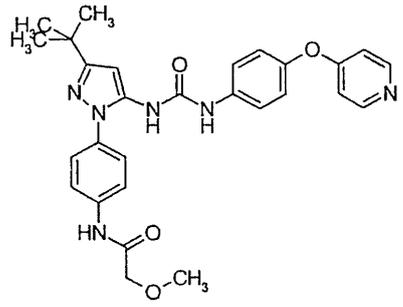
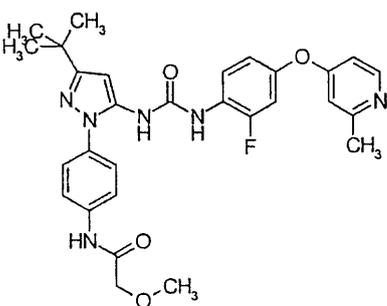
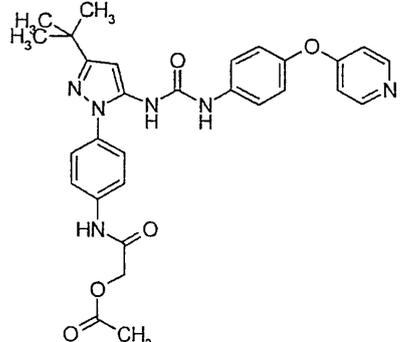
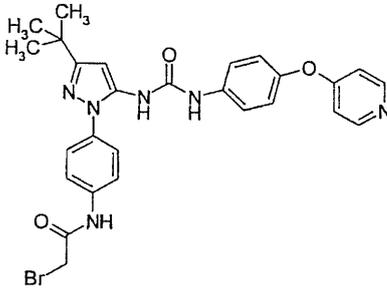
【0244】

【表 18】

69		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(3- -モルホリン-4-イルプロポキシ)フェ ニル]-1H-ピラゾール-5-イル]- N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ) フェニル]尿素	571	2.32	10
70		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(3- -モルホリン-4-イルプロポキシ)フェ ニル]-1H-ピラゾール-5-イル]- N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチル ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル] 尿素	603	2.21	20
71		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(3- -ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1 H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2- フルオロ-4-[(2-メチルピリジン -4-イル)オキシ]フェニル]尿素	534	2.43	30
72		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(3- -ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-1 H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4- (ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	502	2.91	40

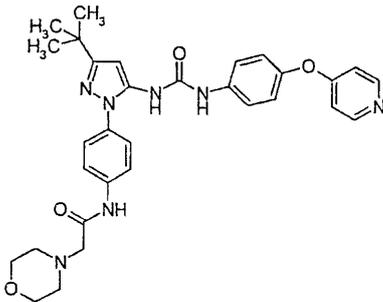
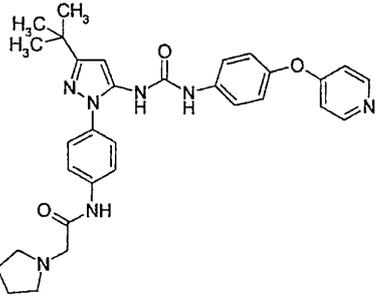
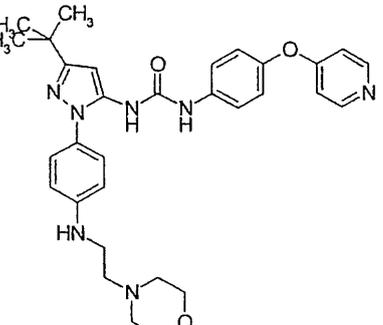
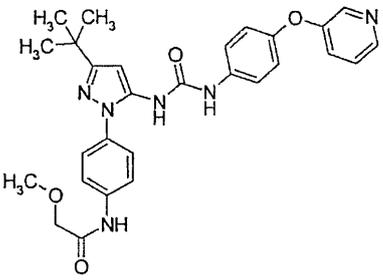
【 0 2 4 5 】

【表 20】

77		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)-2-メトキシアセトアミド	515	2.28	10
78		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]-2-メトキシアセトアミド	547	1.65	20
79		2-[[4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]アミノ]-2-オキソエチル酢酸エステル	543	2.78	30
80		2-ブロモ-N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド	563	2.13	40

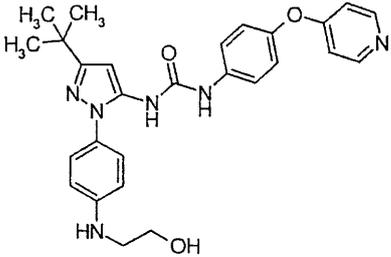
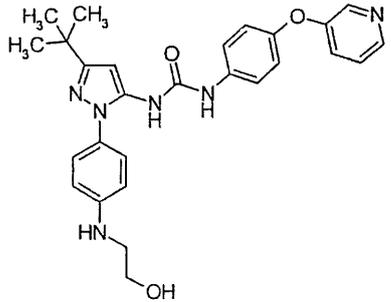
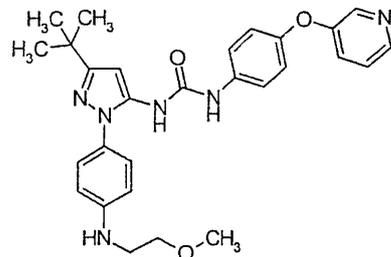
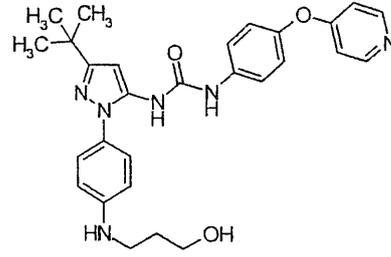
【0247】

【表 2 1】

81		N-(4-{3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド	570	1.96	10
82		N-(4-{3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド	554	1.91	20
83		N-(3-tert-ブチル-1-{4-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	556	1.53	30
84		N-(4-{3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-メトキシアセトアミド	515	2.56	40

【 0 2 4 8 】

【表 2 2】

85		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-ヒドロキエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	487	2.22	10
86		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-ヒドロキエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	487	2.44	20
87		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.61	30
88		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.26	40

【 0 2 4 9 】

【表 2 3】

89		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.45	10
90		4-[(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸	543	2.37	20
91		4-[(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸	543	2.53	30
92		4-[(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-2,2-ジメチル4-オキソブタン酸	571	2.65	40

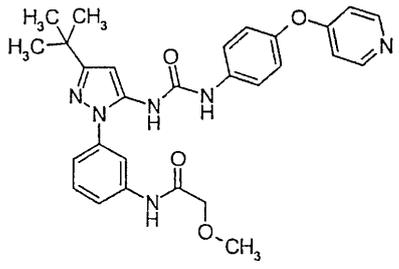
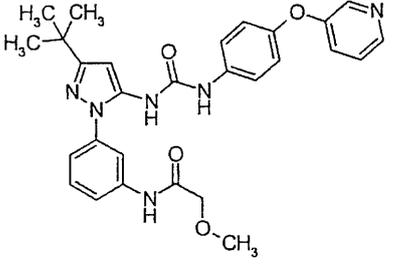
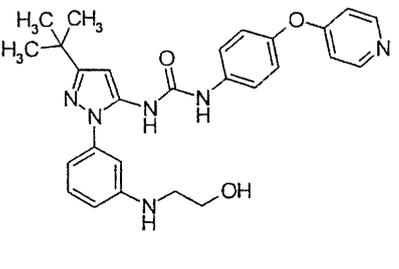
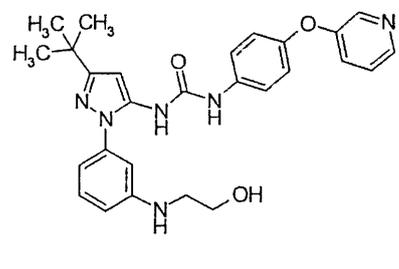
【 0 2 5 0 】

【表 2 4】

93		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	519	1.69	10
94		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	533	2.30	20
95		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	533	2.46	30
96		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[[ジメチルアミノ]スルホニル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	594	2.40	40

【 0 2 5 1 】

【表 2 5】

97		N-(3-[3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-メトキシアセトアミド	515	2.42	10
98		N-(3-[3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)-2-メトキシアセトアミド	515	2.59	20
99		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	487	2.30	30
100		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	487	2.49	40

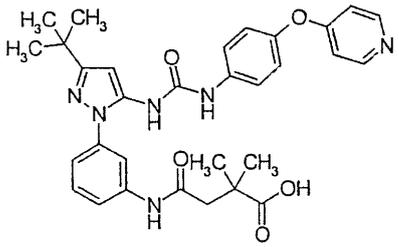
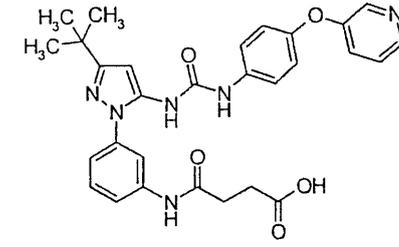
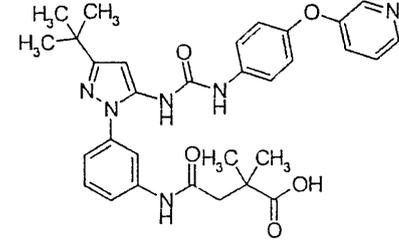
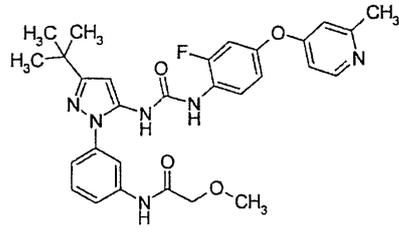
【 0 2 5 2 】

【表 2 6】

101		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.46	10
102		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.70	20
103		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.48	30
104		4-[(3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸	543	2.32	40

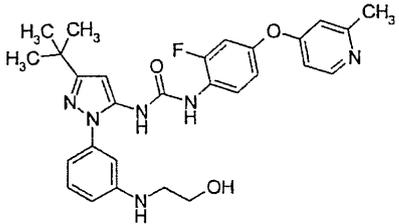
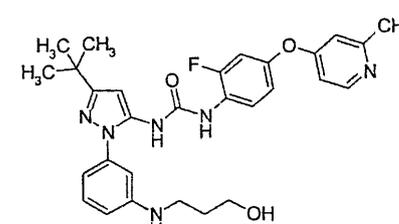
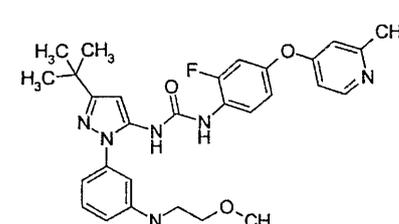
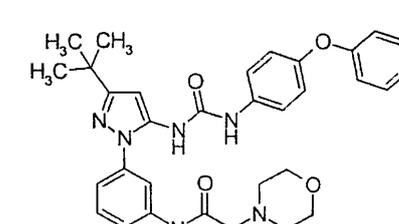
【 0 2 5 3 】

【表 27】

105		4-[(3-{3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-2,2-ジメチル4-オキソブタン酸	571	2.48	10
106		4-[(3-{3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-4-オキソブタン酸	543	2.54	20
107		4-[(3-{3-tert-ブチル-5-([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アミノ]-2,2-ジメチル4-オキソブタン酸	571	2.71	30
108		N-[3-(3-tert-ブチル-5-[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]-2-メトキシアセトアミド	547	2.55	40

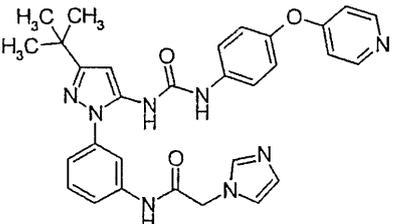
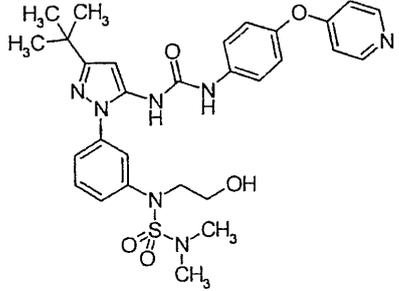
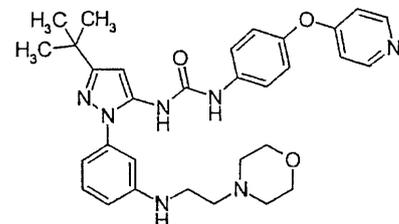
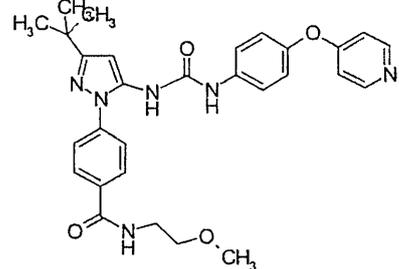
【0254】

【表 28】

109		N-(3-tert-ブチル-1-{3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	519	1.80	10
110		N-(3-tert-ブチル-1-{3-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	533	2.35	20
111		N-(3-tert-ブチル-1-{3-[(2-メトキシエチル)アミノ]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	533	2.51	30
112		N-(3-{3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド	570	2.11	40

【0255】

【表 29】

113		N-(3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)アセトアミド	551	2.08
114		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[[[ジメチルアミノ]スルホニル](2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	594	2.42
115		N-(3-tert-ブチル-1-[3-[2-モルホリン-4-イルエチル]アミノ]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	556	2.07
116		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド	529	2.17

10

20

30

40

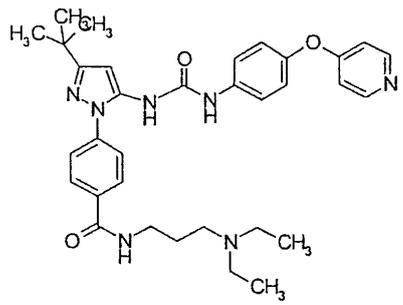
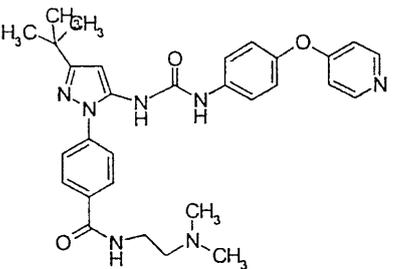
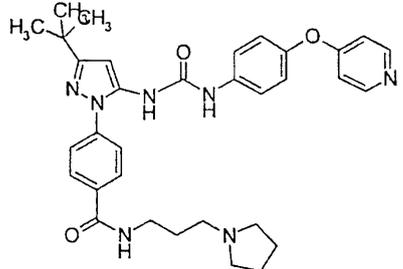
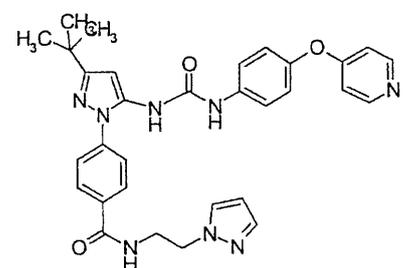
【0256】

【表 30】

117		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド	543	2.25	10
118		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メチル-N-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンズアミド	591	2.08	20
119		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)ベンズアミド	586	2.05	30
120		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド	584	2.03	40

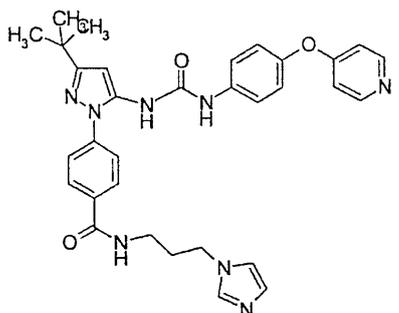
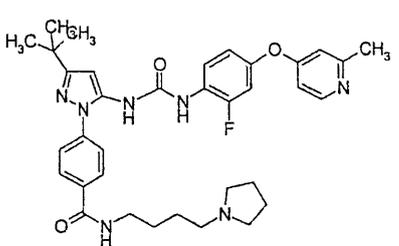
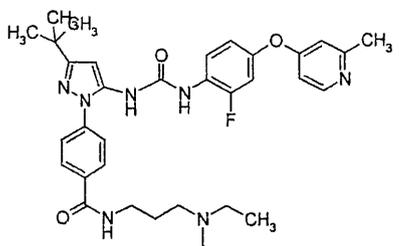
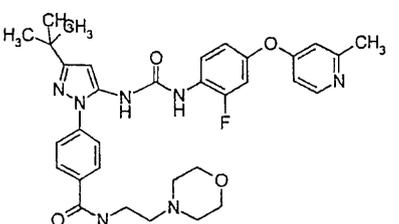
【 0 2 5 7 】

【表 3 1】

121		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド	584	1.17	10
122		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド	542	1.89	20
123		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)ベンズアミド	582	2.48	30
124		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]ベンズアミド	565	1.82	40

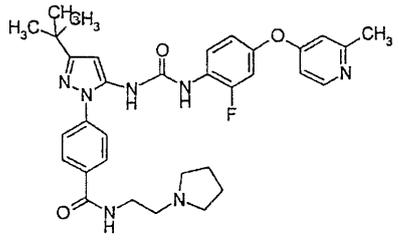
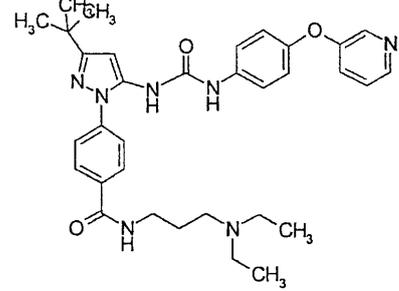
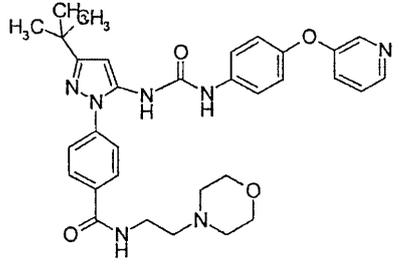
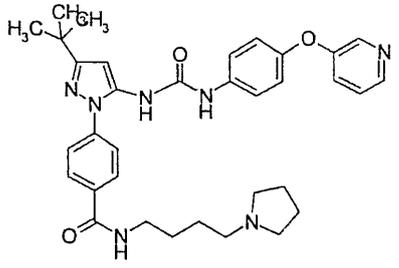
【 0 2 5 8 】

【表 3 2】

125		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ベンズアミド	579	2.46	10
126		4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]-アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)ベンズアミド	628	2.54	20
127		4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド	616	2.52	30
128		4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド	616	2.06	40

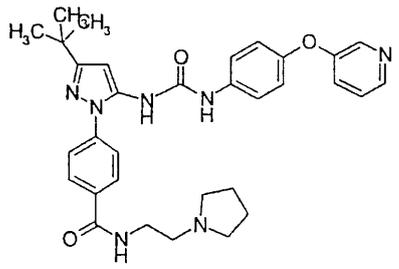
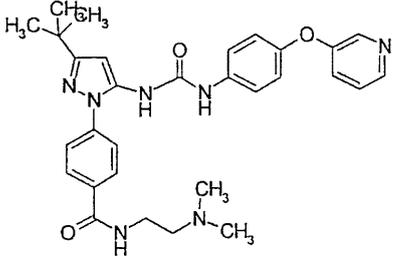
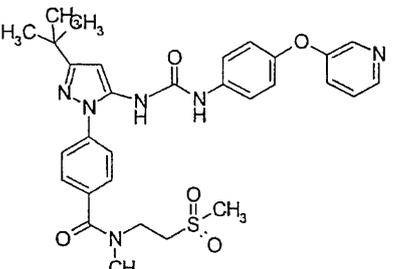
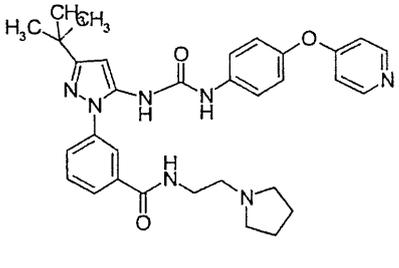
【 0 2 5 9 】

【表 3 3】

129		4-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド	600	2.09	10
130		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド	584	2.15	20
131		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド	584	2.13	30
132		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)ベンズアミド	596	2.65	40

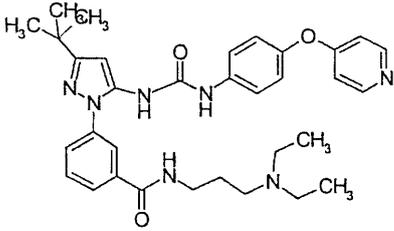
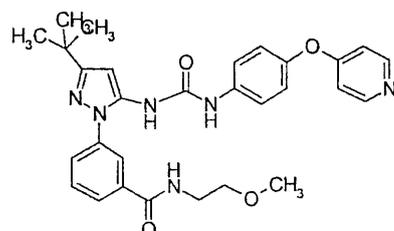
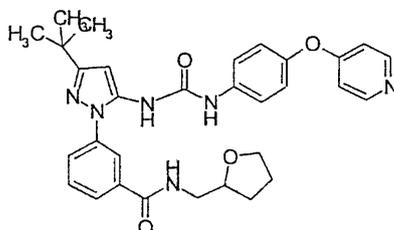
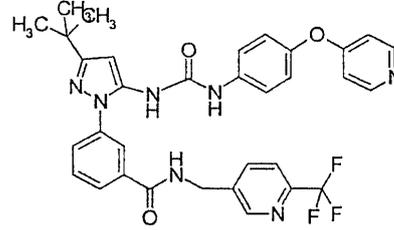
【 0 2 6 0 】

【表 3 4】

133		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド	568	2.62	10
134		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド	542	2.59	20
135		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メチルN-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンズアミド	591	2.92	30
136		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド	568	2.11	40

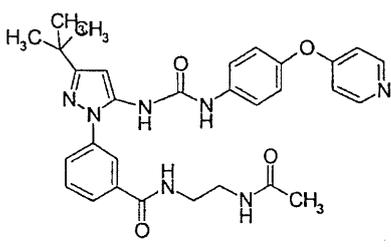
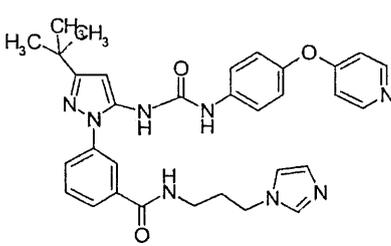
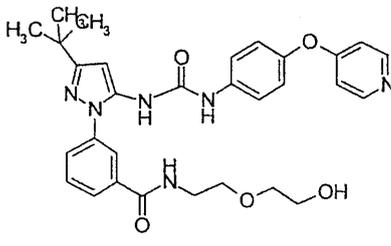
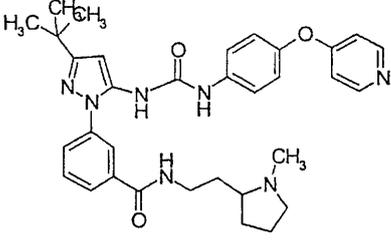
【 0 2 6 1 】

【表 3 5】

137		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド	584	2.12	10
138		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド	530	2.60	20
139		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンズアミド	582	2.12	30
140		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル]ベンズアミド	630	2.73	40

【 0 2 6 2 】

【表 3 6】

141		<p>N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンズアミド</p>	556	2.35
142		<p>3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ベンズアミド</p>	579	2.15
143		<p>3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ベンズアミド</p>	559	2.38
144		<p>3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]ベンズアミド</p>	582	2.13

10

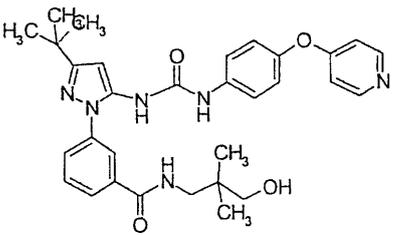
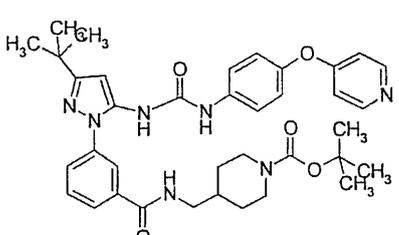
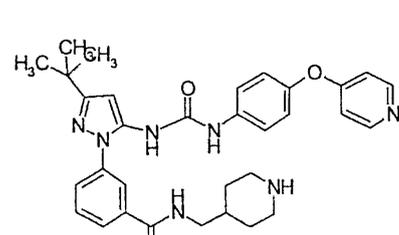
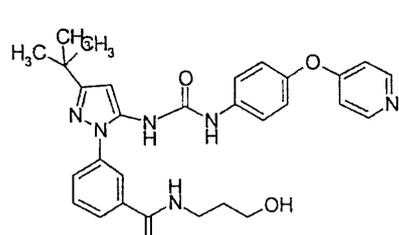
20

30

40

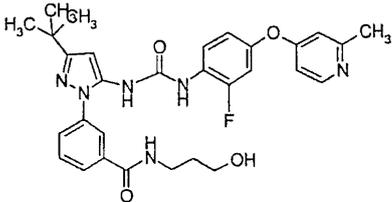
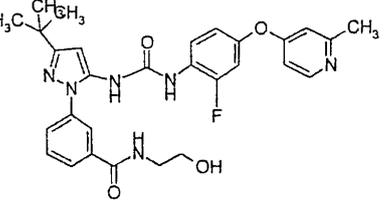
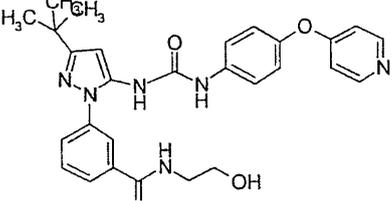
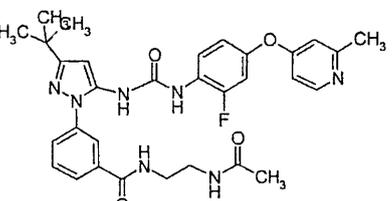
【 0 2 6 3 】

【表 3 7】

145		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド	557	2.45	10
146		4-[[[3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾイル]アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	668	2.79	20
147		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンズアミド	568	2.44	30
148		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド	529	2.26	40

【 0 2 6 4 】

【表 3 8】

149		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド	561	2.32
150		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド	547	2.72
151		3-[3-tert-ブチル-5-[[[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド	515	2.66
152		N-[2-(アセチルアミノ)エチル]-3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド	588	1.82

10

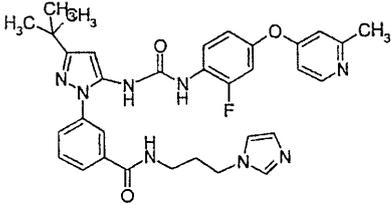
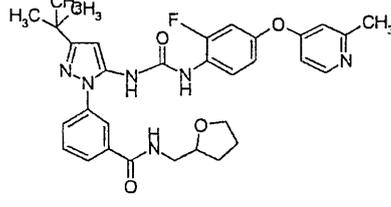
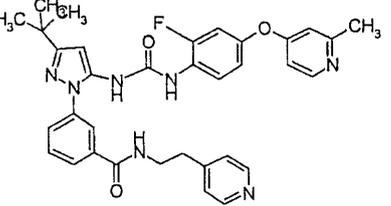
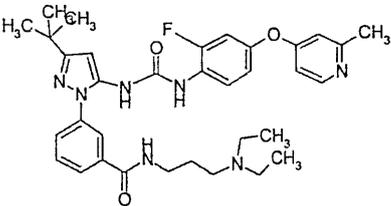
20

30

40

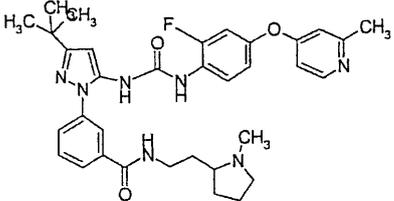
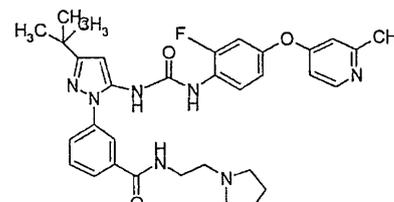
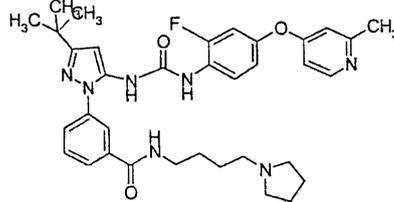
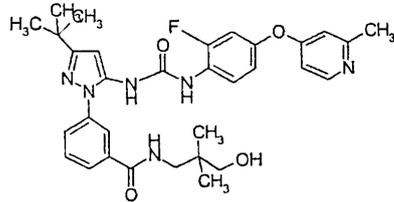
【 0 2 6 5 】

【表 3 9】

153		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ベンズアミド	611	2.59	10
154		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンズアミド	587	2.47	20
155		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド	608	2.16	30
156		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド	616	2.18	40

【 0 2 6 6 】

【表 40】

157		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]ベンズアミド	614	2.16	10
158		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)ベンズアミド	600	2.17	20
159		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(4-ピロリジン-1-イルブチル)ベンズアミド	628	2.22	30
160		3-(3-tert-ブチル-5-[[[(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド	589	2.76	40

【0267】

【表 4 1】

161		4-([3-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	700	2.86	10
162		3-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンズアミド	600	2.08	20
163		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド	591	2.91	30
164		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンゼンスルホンアミド	620	2.15	40

【 0 2 6 8 】

【表 4 2】

165		4-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンゼンスルホンアミド	652	2.21
166		4-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]ベンゼンスルホンアミド	650	2.22
167		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]ベンゼンスルホンアミド	618	2.16
168		4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ベンゼンスルホンアミド	634	2.21

10

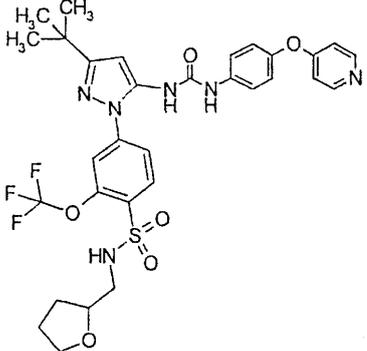
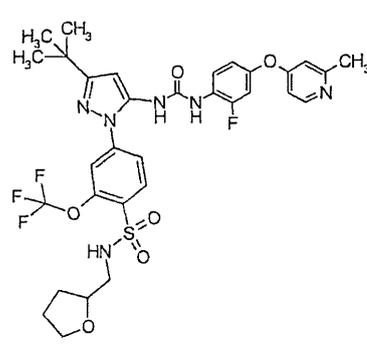
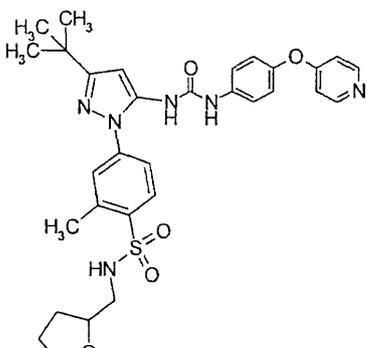
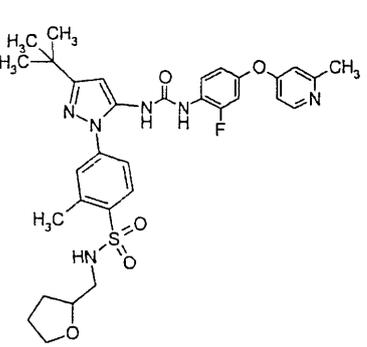
20

30

40

【 0 2 6 9 】

【表 4 3】

169		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド	675	3.11
170		4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド	707	3.18
171		4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルN-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド	605	2.59
172		4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド	637	2.69

10

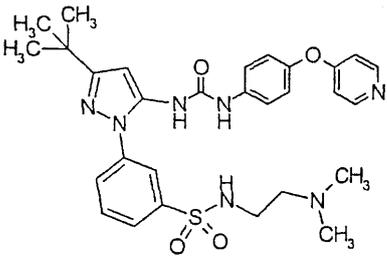
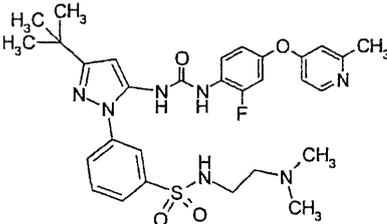
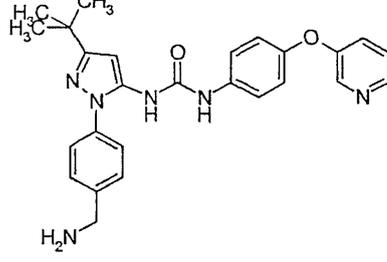
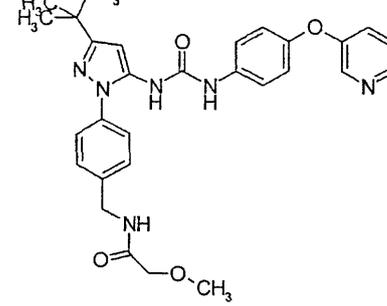
20

30

40

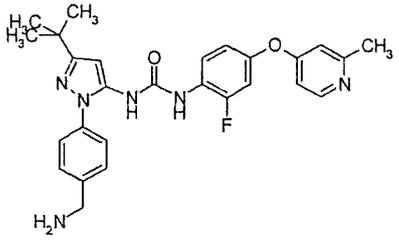
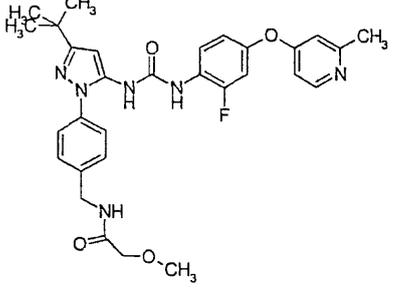
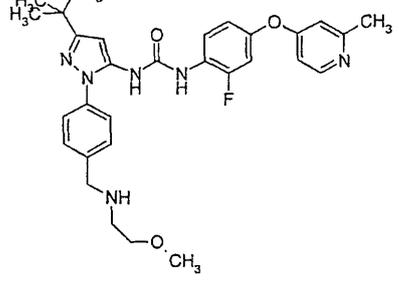
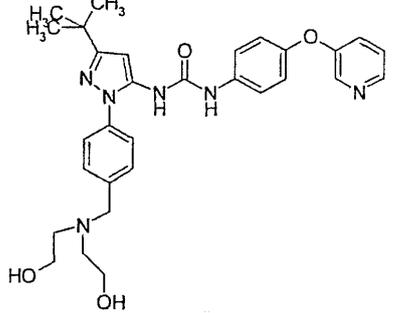
【 0 2 7 0 】

【表 4 5】

177		3-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンアミド	600 (M+ Na)	2.11	10
178		3-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンアミド	610	2.20	20
179		N-[1-[4-(アミノメチル)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素	457	2.55	30
180		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]ベンジル)-2-メトキシアセトアミド	529	2.52	40

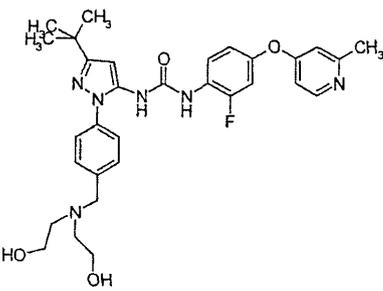
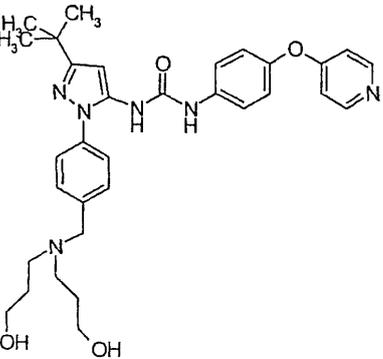
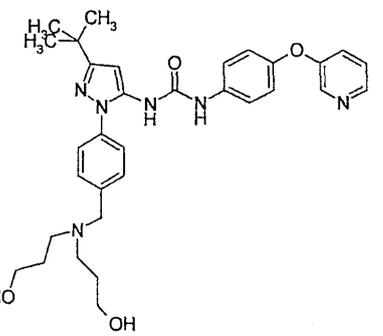
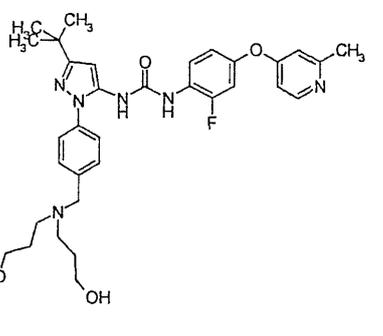
【 0 2 7 2 】

【表 4 6】

181		N-[1-[4-(アミノメチル)フェニル]-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)尿素	489	2.06	10
182		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]-2-メトキシアセトアミド	561	2.38	20
183		N-[3-tert-ブチル-1-(4-[[[2-メトキシエチル]アミノ]メチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)尿素	547	2.14	30
184		N-[1-(4-[[bis(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル]フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)尿素	545	2.56	40

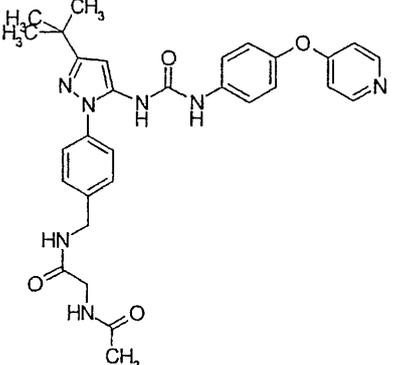
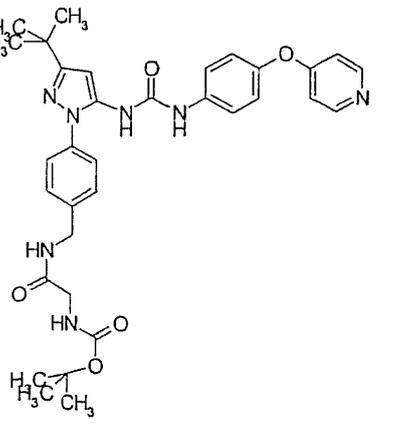
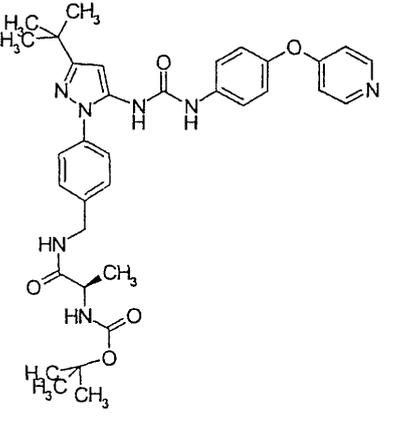
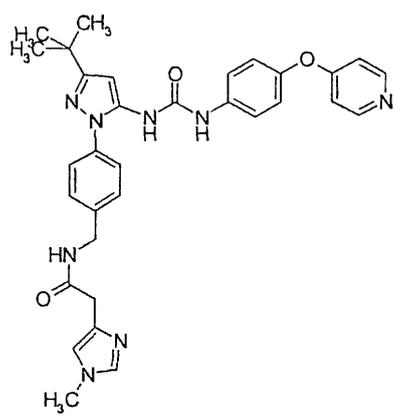
【 0 2 7 3 】

【表 47】

185		<p>N-[1-(4-[[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチル]フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素</p>	577	2.44	10
186		<p>N-[1-(4-[[ビス(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素</p>	573	2.04	20
187		<p>N-[1-(4-[[ビス(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]尿素</p>	573	2.21	30
188		<p>N-[1-(4-[[ビス(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]メチル]フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素</p>	605	2.09	40

【0274】

【表 4 8】

189		N2-アセチル-N-(4-[3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンジル)グリシンアミド	556	2.62	10
190		[2-[(4-[3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2-オキソエチル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル	614	2.89	20
191		[2-[(4-[3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル	628	2.62	30
192		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンジル)-(1-メチル1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド	579	2.45	40

【表 49】

193		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)グリシンアミド	514	2.21	10
194		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]-カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]アセトアミド	531	2.79	20
195		N2-アセチル-N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]グリシンアミド	588	2.26	30
196		(2-[[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]アミノ)-2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル	646	2.55	40

【0276】

【表 5 0】

197		(2-[[4-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]アミノ]-1-メチル-2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル	660	2.58	10
198		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)-カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド	611	2.06	20
199		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[([2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	597	2.22	30
200		N2-アセチル-N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[([4-(ピリジン-3-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]ベンジル)グリシンアミド	556	2.38	40

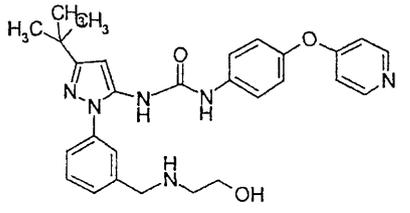
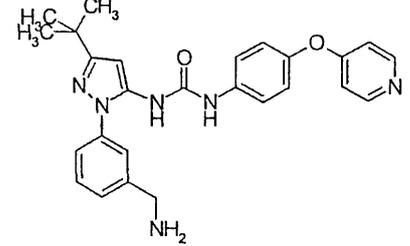
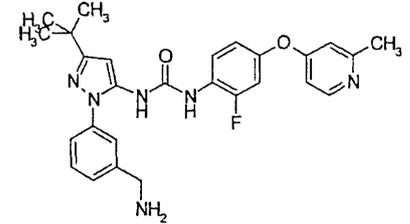
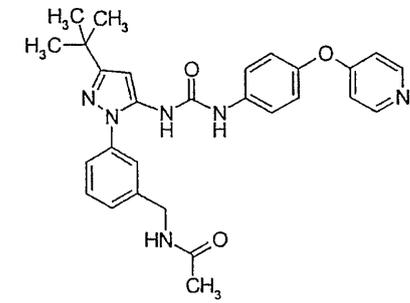
【 0 2 7 7 】

【表 5 1】

201		[2-[(4-[3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]ベンジル)アミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル	613	2.74	10
202		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンジル]アラニンアミド	560	2.05	20
203		N-[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンジル]グリシンアミド	546	2.10	30
204		N-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]ベンジル)アラニンアミド	528	2.02	40

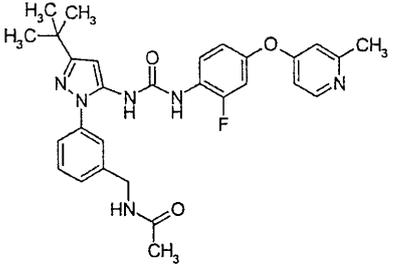
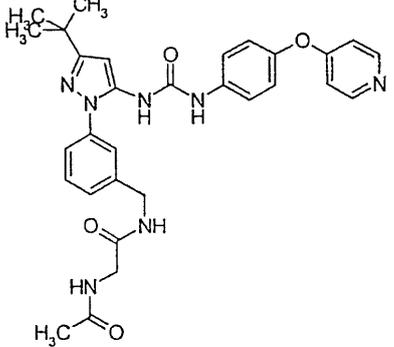
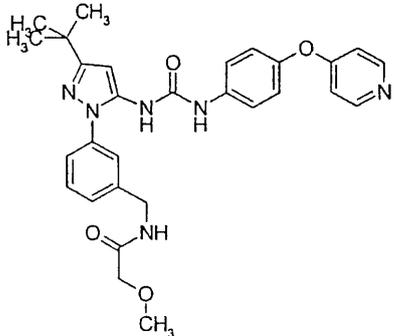
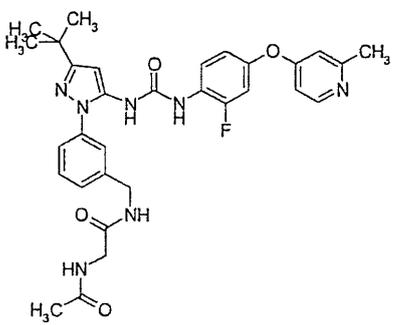
【 0 2 7 8 】

【表 5 2】

205		N-[3-tert-ブチル-1-((3-[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	501	2.11	10
206		N-[1-((3-(アミノメチル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	457	2.00	20
207		N-[1-((3-(アミノメチル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)]-N'-[2-フルオロ-4-((2-メチルピリジン-4-イル)オキシ)フェニル]尿素	489	2.09	30
208		N-(3-((3-tert-ブチル-5-[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)アセトアミド	499	2.30	40

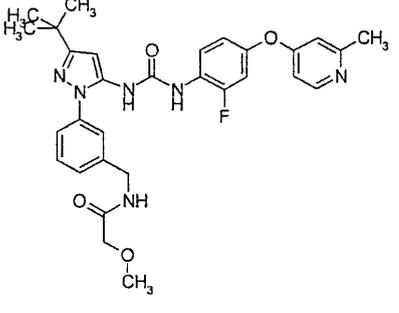
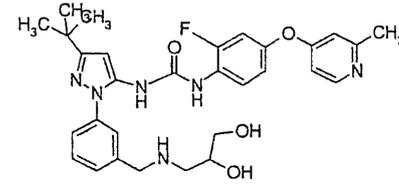
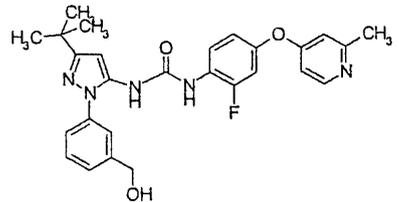
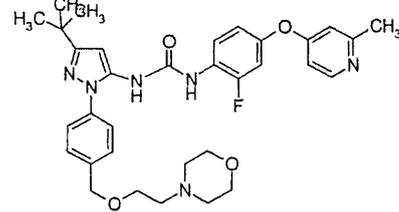
【 0 2 7 9 】

【表 5 3】

209		N-[3-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]アセトアミド	531	2.36	10
210		N2-アセチル-N-(3-{3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)グリシンアミド	556	1.61	20
211		N-(3-{3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)-2-メトキシアセトアミド	529	1.82	30
212		N2-アセチル-N-[3-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]グリシンアミド	588	1.68	40

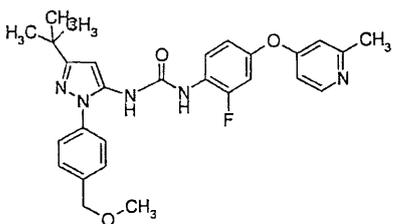
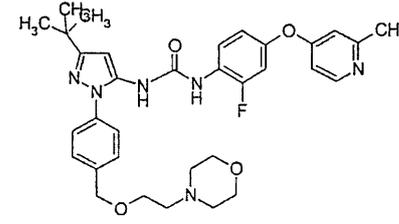
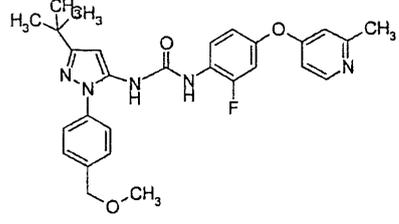
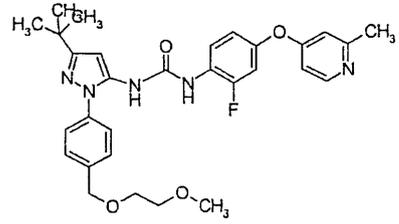
【 0 2 8 0 】

【表 5 4】

213		N-[3-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ)カルボニル]-アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル]-2-メトキシアセトアミド	561	1.86	10
214		N-[3-tert-ブチル-1-(3-[[[2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ]メチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	563	2.03	20
215		N-[3-tert-ブチル-1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	490	2.36	30
216		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-モルホリン-4-イルエトキシ)メチル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	603	2.05	40

【 0 2 8 1 】

【表 5 5】

217		N-(3-tert-ブチル-1-[4-(メトキシメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)尿素	504	2.60	10
218		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-モルホリン-4-イルエトキシ)メチル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)尿素	603	2.05	20
219		N-(3-tert-ブチル-1-[4-(メトキシメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)尿素	504	2.60	30
220		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-(2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル)尿素	548	2.69	40

【 0 2 8 2 】

【表 5 6】

221		[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸エチルエステル	546	2.73	10
222		[4-(3-tert-ブチル-5-[[[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]アミノ]カルボニル]-アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]酢酸	518	2.44	20
223		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[2-フルオロ-4-[(2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]尿素	504	2.44	30
224		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	555	2.36	40

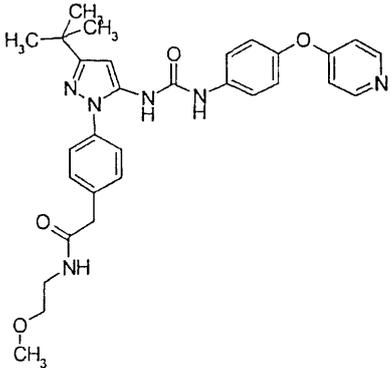
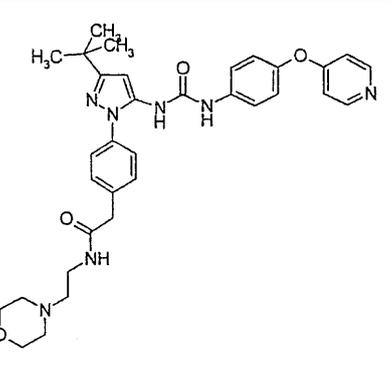
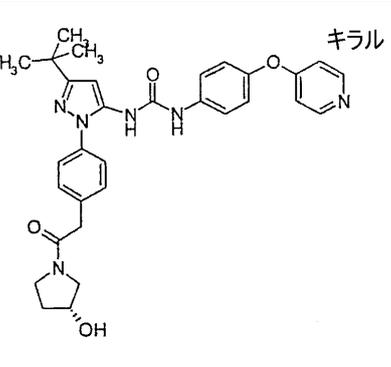
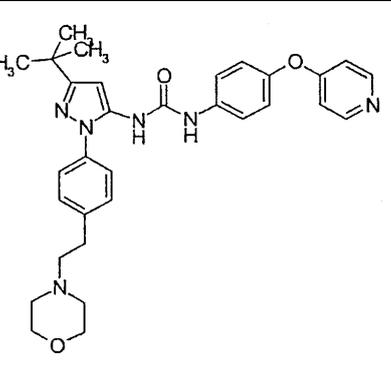
【 0 2 8 3 】

【表 57】

225		<p>N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素</p>	539	2.46	10
226		<p>4-[(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル</p>	654	2.72	20
227		<p>N-(3-tert-ブチル-1-[4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素</p>	568	2.10	30
228		<p>2-(4-[3-tert-ブチル-5-[[[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)-N-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]アセトアミド</p>	599	2.86	40

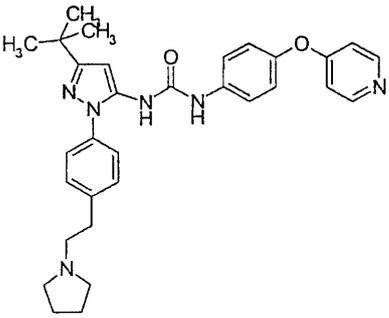
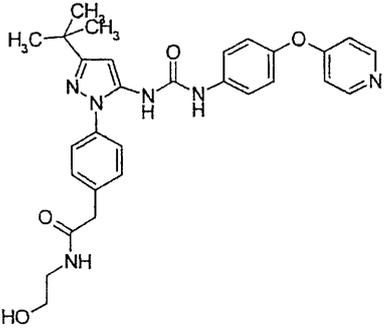
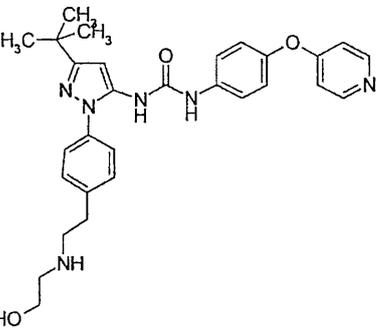
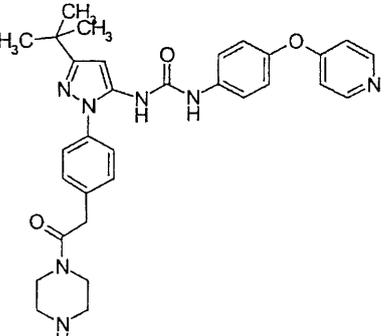
【0284】

【表 5 8】

229		2-(4-{3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド	543	2.75	10
230		2-(4-{3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アセトアミド	598	2.12	20
231		N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	555	2.28	30
232		N-{3-tert-ブチル-1-[4-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル}-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	541	1.65	40

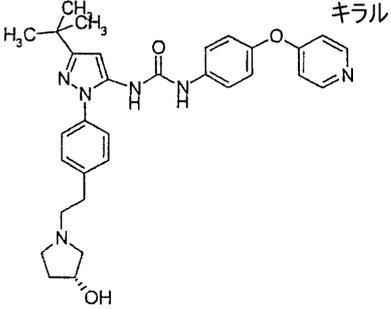
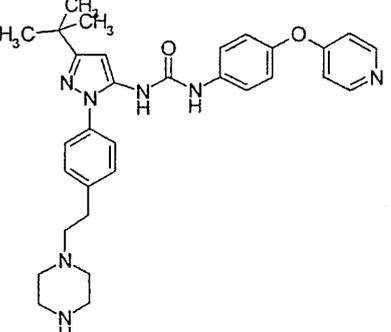
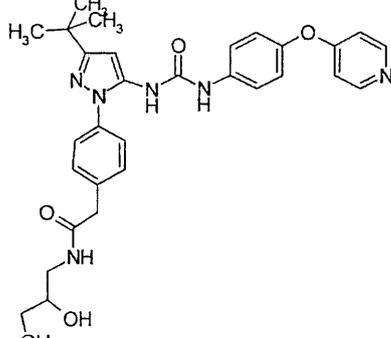
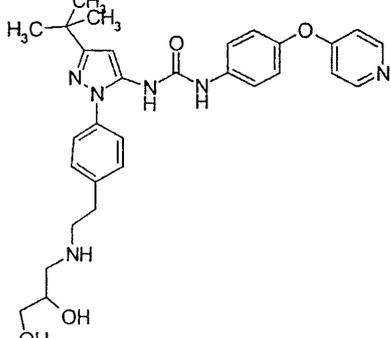
【 0 2 8 5 】

【表 59】

233		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	525	1.69	10
234		2-(4-{3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル)アミノ}-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド	529	2.20	20
235		N-[3-tert-ブチル-1-(4-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル}フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	515	2.02	30
236		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	554	2.02	40

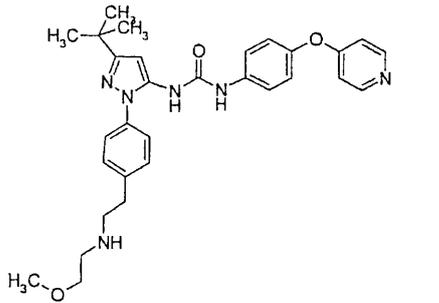
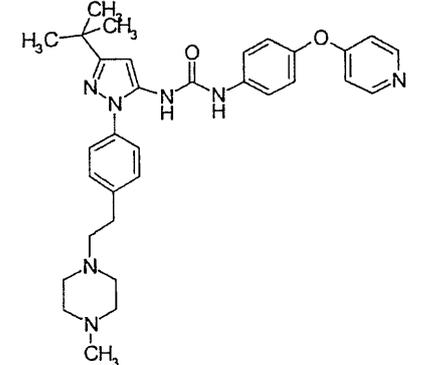
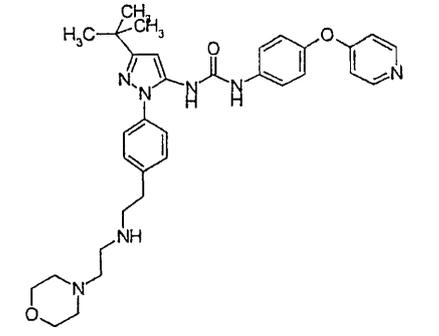
【 0 2 8 6 】

【表 6 0】

237		N-[3-tert-ブチル-1-(4-[2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]エチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	541	2.04	10
238		N-[3-tert-ブチル-1-[4-(2-ピペラジン-1-イルエチル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	540	1.92	20
239		2-(4-[3-tert-ブチル-5-[(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)アミノ]カルボニル]アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)アセトアミド	559	2.18	30
240		N-[3-tert-ブチル-1-(4-[2-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]エチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	545	2.01	40

【 0 2 8 7 】

【表 6 1】

241		N-[3-tert-ブチル-1-(4-[2-[(2-メトキシエチル)アミノ]エチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	529	2.06	10
242		N-(3-tert-ブチル-1-[4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル)-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	554	2.00	20
243		N-[3-tert-ブチル-1-(4-[2-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]エチル]フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N'-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]尿素	584	1.97	30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No T/US2005/015106
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/12 C07D407/12 C07D413/12 A61K31/535 A61K31/435 A61P35/00		
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) IPC 7 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, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/068223 A (BAYER CORPORATION; DUMAS, JACQUES; SCOTT, WILLIAM, J; ELTING, JAMES; H) 21 August 2003 (2003-08-21) the whole document -----	1-56
Y	WO 03/005999 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC) 23 January 2003 (2003-01-23) page 76; example 46 -----	1-56
Y	WO 99/32455 A (BAYER CORPORATION) 1 July 1999 (1999-07-01) examples 22-37 -----	1-56
Y	WO 99/32106 A (BAYER CORPORATION) 1 July 1999 (1999-07-01) table 3 -----	1-56
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 28 October 2005		Date of mailing of the international search report 08/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2005/015106

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DUMAS J: "PROTEIN KINASE INHIBITORS FROM THE UREA CLASS" CURRENT OPINION IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 5, no. 5, 2002, pages 718-727, XP009011493 ISSN: 1367-6733 the whole document -----	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/015106**Box 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 34-52 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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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 all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2005/015106

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 34-52 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.

Continuation of Box II.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: -

Claims 1-31 and 33-56 relate to chemical compounds as well as metabolites and prodrugs thereof. Since no precise meaning of these expressions metabolite and prodrug as to their chemical structure is known in the art, the scope of the claims is unclear to such an extent that a meaningful search over the whole breadth is not possible. The search has thus been restricted to the compounds according to their chemical structure as indicated in the respective claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/015106

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03068223	A	21-08-2003	AU 2003210969 A1	04-09-2003
WO 03005999	A	23-01-2003	CA 2453147 A1 EP 1408950 A2 JP 2004536845 T	23-01-2003 21-04-2004 09-12-2004
WO 9932455	A	01-07-1999	AU 765412 B2 AU 1905599 A BG 104598 A BR 9814361 A CA 2315713 A1 CN 1117081 C DE 1056725 T1 EP 1056725 A1 ES 2155045 T1 GR 2001300010 T1 HU 0004426 A2 ID 26328 A JP 2001526269 T NO 20003231 A NZ 505845 A PL 341356 A1 SK 9622000 A3 TR 200002617 T2 TR 200100917 T2 TR 200100918 T2 UA 67763 C2	18-09-2003 12-07-1999 28-02-2001 27-11-2001 01-07-1999 06-08-2003 07-06-2001 06-12-2000 01-05-2001 30-03-2001 28-05-2001 14-12-2000 18-12-2001 22-08-2000 31-10-2003 09-04-2001 18-01-2001 21-11-2000 23-07-2001 21-06-2001 15-12-2000
WO 9932106	A	01-07-1999	AT 300299 T AU 2198999 A BG 104597 A BR 9814374 A CA 2315717 A1 CN 1290164 A CN 1544420 A CZ 20002350 A3 DE 69831013 D1 DE 1047418 T1 EP 1047418 A1 ES 2153340 T1 GR 2001300007 T1 HU 0101704 A2 ID 26620 A JP 2001526220 T NO 20003232 A NZ 505844 A PL 343083 A1 RU 2232015 C2 SK 9632000 A3 TR 200002618 T2 UA 71904 C2	15-08-2005 12-07-1999 28-02-2001 14-05-2002 01-07-1999 04-04-2001 10-11-2004 15-08-2001 01-09-2005 03-05-2001 02-11-2000 01-03-2001 28-02-2001 28-12-2001 25-01-2001 18-12-2001 21-08-2000 31-10-2003 30-07-2001 10-07-2004 12-03-2001 20-04-2001 15-12-2000

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(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, MC, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 リー、ウェンディー
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 5 1 8、ハムデン、エバーグリーンアベニュー 2 8 2
- (72) 発明者 ラドウシュール、ガータン
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7、ギルフォード、ゴールデンヒルドライブ 1 0 3
- (72) 発明者 デュマ、ジャック
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 5 2 4、ベサニー、ファームビューロード 9 8
- (72) 発明者 スミス、ロジャー
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 4 3、マディソン、ウィンターヒルロード 6 5
- (72) 発明者 イン、シホン
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 7 7、オレンジ、ピタースイートロード 2 8 0
- (72) 発明者 ワン、ガン
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 9 2、ウォーリンゴード、カッセラドライブ 5
- (72) 発明者 チェン、ズイー
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 5 1 4、ハムデン、ミックスアベニュー 8 6 5、ナンバー 4 0 9
- (72) 発明者 リウ、キンジー
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 7 7、オレンジ、ダグラスドライブ 6 1 1
- (72) 発明者 モクダッド、ホリア、ハトウム
アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 5 1 4、ハムデン、ジョセフレーン 4 3

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 BB08 BB09 CC22 CC26 CC73 CC78 CC81
DD12 DD22 EE01
4C084 AA19 AA23 NA14 ZB212 ZB262 ZB272
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC38 BC50 BC73 GA02 GA07 GA08
MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 ZB21 ZB26 ZB27