

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-517935

(P2010-517935A)

(43) 公表日 平成22年5月27日(2010.5.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 231/12 (2006.01)	C O 7 D 231/12 C S P A	4 C O 2 3
C07D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C O 5 0
C07D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04	4 C O 6 3
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 6 5
C07D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 251 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-528428 (P2009-528428)
 (86) (22) 出願日 平成20年2月5日 (2008.2.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年7月6日 (2009.7.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/052217
 (87) 国際公開番号 W02008/099794
 (87) 国際公開日 平成20年8月21日 (2008.8.21)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-31221 (P2007-31221)
 (32) 優先日 平成19年2月9日 (2007.2.9)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100122688
 弁理士 山本 健二
 (74) 代理人 100117743
 弁理士 村田 美由紀

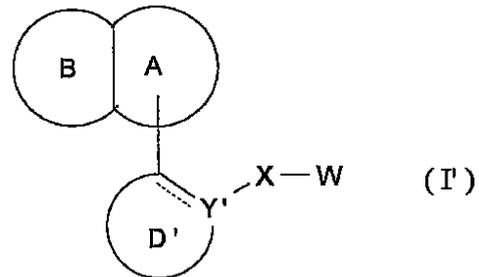
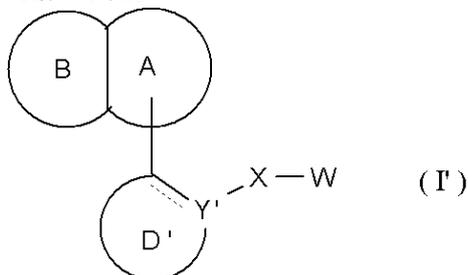
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PPAR-ガンマのパーシャルアゴニストとしての縮合環化合物

(57) 【要約】

【課題】優れた血糖低下作用を有し、体重増加等の副作用が少ない糖尿病の予防または治療剤を提供すること。

【解決手段】



[式中の各記号は、明細書に記載の通りである。]

で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病の予防・治療剤。

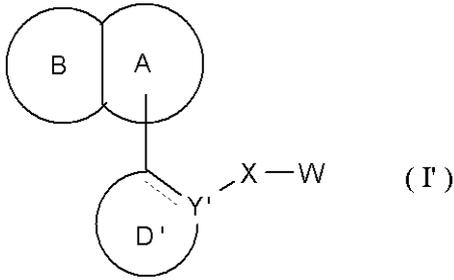
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I') :

【化 1】



10

[式中、

環 A および環 B は、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい 5 ないし 7 員の単環を；

環 D' は、置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環 (Y' は、N または C を示す) を；

X は、主鎖の原子数が 1 ~ 4 個のスペーサーを；

20

W は、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mOR²、
- CONR^{1a}CONR^{1c}R²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1c}R²、または
- ONR^{1a}CONR^{1c}R²

30

(式中、R^{1a} および R^{1b} は、同一または異なって、それぞれ水素原子または C₁₋₆ アルキル基を；R^{1c} は、水素原子、C₁₋₆ アルキル基または C₁₋₆ アルコキシ基を；R² は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し；m および n は、同一または異なって、それぞれ 1 または 2 の整数を示す) で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NH を有する 5 または 6 員の複素環基を示す。

40

但し、

1) 環 D' が置換されたイミダゾールであるとき、W は、2-アミノ-1H-イミダゾール-5-イル、1H-イミダゾール-2-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルおよびピペラジン-1-イルでなく；

2) 環 D' が置換されたピラゾールであり、かつ X が -CH= であるとき、W は、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン、フェニル基で置換されていてもよい 5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イリデン、3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール-4-イリデン、2,4,6-トリオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデン、および 4,6-ジオキソ-2-チオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデンでなく；かつ

3) 5-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール

50

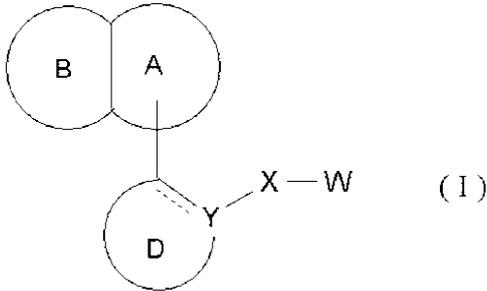
でない。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

式(I)：

【化1】



10

[式中、

環Aおよび環Bは、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい5ないし7員の単環を；

環Dは、置換されていてもよい5員の単環（Yは、N、CまたはCHを示す）を；

Xは、主鎖の原子数が1～4個のスペーサーを；

Wは、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}CONR^{1c}R²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1c}R²、または
- ONR^{1a}CONR^{1c}R²

20

30

(式中、R^{1a}およびR^{1b}は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を；R^{1c}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を；R²は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し；mおよびnは、同一または異なって、それぞれ1または2の整数を示す)

で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基を示す。

但し、

1) 環Dが置換されたイミダゾールであるとき、Wはアミノイミダゾールでなく；かつ

2) 環Dが置換されたピラゾールであり、かつXが-CH=であるとき、Wはオキソチオキソチアゾリジニルおよびオキソチオキソイミダゾリジニルでない。]

40

【請求項3】

環D'が、置換されていてもよいピラゾールである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

環Dが、置換されていてもよいピラゾールである、請求項2記載の化合物。

【請求項5】

Xが、C₁₋₄アルキレン基またはC₂₋₄アルケニレン基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】

50

Wが、 $-CONR^1aS(O)_mR^2$ (式中の各記号は請求項1記載と同意義を示す)で表される基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項7】

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド、

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド、

シクロプロピルメチル({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート、

ブチル({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート、

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド、

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、

(2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド、

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、または

ブチル[(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート、

あるいはその塩。

【請求項8】

請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項9】

請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項10】

インスリン抵抗性改善剤である、請求項9記載の医薬。

【請求項11】

糖尿病の予防・治療剤である、請求項9記載の医薬。

【請求項12】

請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインスリン抵抗性改善方法。

【請求項13】

請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。

【請求項14】

インスリン抵抗性改善剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

【請求項15】

糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

本発明は、糖尿病の予防・治療剤として有用な縮合環化合物に関する。

【 0 0 0 2 】

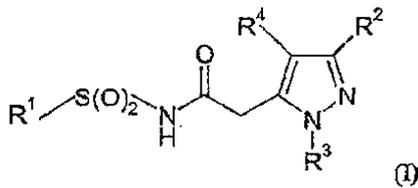
(発明の背景)

縮合環化合物としては、下記の文献に記載の化合物が知られている。

(1) 特許文献1 (国際公開第2006/075955号パンフレット)には、エンドセリン変換酵素阻害作用を有する化合物として、式：

【 0 0 0 3 】

【化1】



10

【 0 0 0 4 】

[式中、 R^1 は、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を； R^2 および R^4 は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基等を； R^3 は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基または C_{3-7} シクロアルキル基を示す。]

20

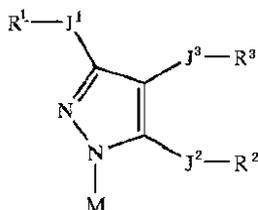
で表される化合物が記載されている。

【 0 0 0 5 】

(2) 特許文献2 (米国特許公開第2005/0070589号)には、15-リボキシゲナーゼの阻害作用を有する化合物として、式：

【 0 0 0 6 】

【化2】



30

【 0 0 0 7 】

[式中、 J^1 は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^4-CO-$ または $-CONR^4-$ を； J^2 は、結合、 $-CO-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}-C(O)-$ または $-C(O)NR^{4a}-$ を； J^3 は、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基等(これらはアルキル基等で置換されていてもよい)を； R^1 および R^2 は、独立して、水素原子、シクロアルキル基、ヘテロシクロ基、アリール基、ヘテロアリール基等(これらはアルキル基等で置換されていてもよい)を； R^3 は、 $-NR^{3a}SO_2Z$ 、 $-NR^{3a}C(O)OZ$ 、 $-NR^{3a}C(O)Z$ 、 $-NR^{3a}C(O)NR^{3b}Z$ 等を； R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^{4a} は、独立して、水素原子、アルキル基等を； Z は、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 等を； R^5 および R^6 は、独立して、水素原子、アルキル基等を； R^7 は、水素原子、アルキル基等を； M は、水素原子、アルキル基等を示す。但し、 R^1-J^1 および R^2-J^2 は同時に水素原子ではない。]

40

で表される化合物が記載されている。

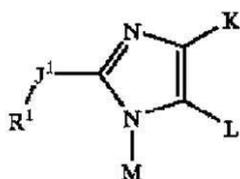
【 0 0 0 8 】

(3) 特許文献3 (米国特許公開第2005/0070588号)には、15-リボキシゲナーゼの阻害作用を有する化合物として、式：

50

【 0 0 0 9 】

【 化 3 】



【 0 0 1 0 】

10

[式中、KおよびLは、一方が - J² - R² で他方が - J³ - R³ であり；J¹ は、結合、- C (O) -、- O C (O) -、- C (O) O -、- N R⁴ -、- N R⁴ - C O - または - C O N R⁴ - を；J² は、結合、- C O -、- O C (O) -、- C (O) O -、- N R^{4 a} -、- N R^{4 a} - C (O) - または - C (O) N R^{4 a} - を；J³ は、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基等（これらはアルキル基等で置換されていてもよい）を；R¹ およびR² は、独立して、水素原子、シクロアルキル基、ヘテロシクロ基、アリール基、ヘテロアリール基等（これらはアルキル基等で置換されていてもよい）を；R³ は、- N R^{3 a} S O₂ Z、- N R^{3 a} C (O) O Z、- N R^{3 a} C (O) Z、- N R^{3 a} C (O) N R^{3 b} Z等を；R^{3 a}、R^{3 b}、R⁴ およびR^{4 a} は、独立して、水素原子、アルキル基等を；Zは、- N R⁵ R⁶、- C (O) R⁷、- C (O) O R⁷等を；R⁵ およびR⁶ は、独立して、水素原子、アルキル基等を；R⁷ は、水素原子、アルキル基等を；Mは、水素原子、アルキル基等を示す。但し、R¹ - J¹ - およびR² - J² - は同時に水素原子ではない。]

20

で表される化合物が記載されている。

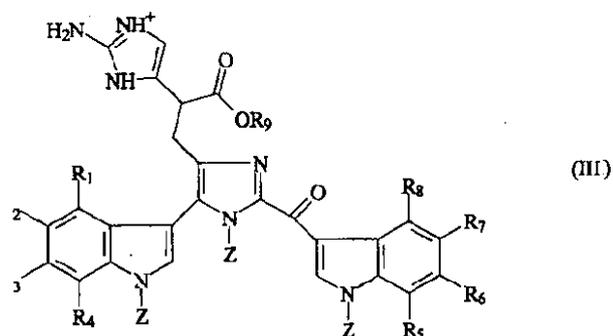
【 0 0 1 1 】

(4) 特許文献 4 (国際公開第 9 9 / 4 2 0 9 2 号パンフレット) には、神経炎の治療剤として、式：

【 0 0 1 2 】

【 化 4 】

30



(III)

【 0 0 1 3 】

40

[式中、R¹ ~ R⁸ は、独立して、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、- R、- O R、- O C O R、- O A または N Z Z を；R⁹ は、C₁ - 8 アルキル基またはアリール基を；Z は、水素原子、- R、ヒドロキシ基または - C O R を；R は、C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 8 アルコキシ基、メシル基またはトシル基；A は、- R - フェニルを示す。]

で表される化合物が記載されている。

【 0 0 1 4 】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (P P A R) は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。P P A R は、リガンドと結合することにより

50

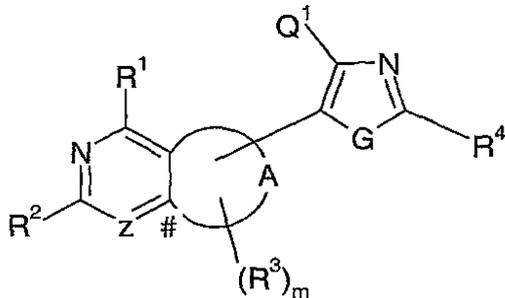
レチノイドX受容体(RXR)と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御(活性化)している。

【0015】

(5)特許文献5(国際公開第2004/013141号パンフレット)には、Tie2レセプターチロシナーゼ阻害剤として、式：

【0016】

【化5】



10

【0017】

[式中、Aは、5員の芳香族複素環を；Gは、O、SまたはNR⁵を；Zは、NまたはCR⁶を；Q¹は、それぞれ置換されていてもよい、アリール基またはヘテロアリール基を；R²は、H、アミノ等を；R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、H、OH、ハロゲン原子、Q⁴-X⁵-等を；Q⁴は、アリール基、アリール-C₁₋₆アルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル基、ヘテロシクリル基またはヘテロシクリル-C₁₋₆アルキル基を；mは、0、1または2を示す。]

20

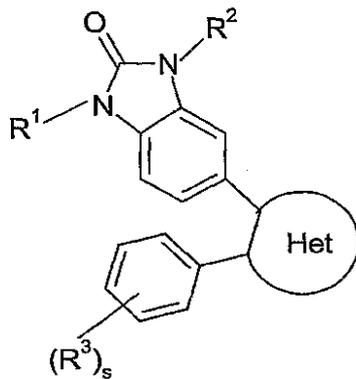
で表される化合物が記載されている。

【0018】

(6)特許文献6(国際公開第2002/072576号パンフレット)には、ERK/MAP阻害剤として、式：

【0019】

【化6】



30

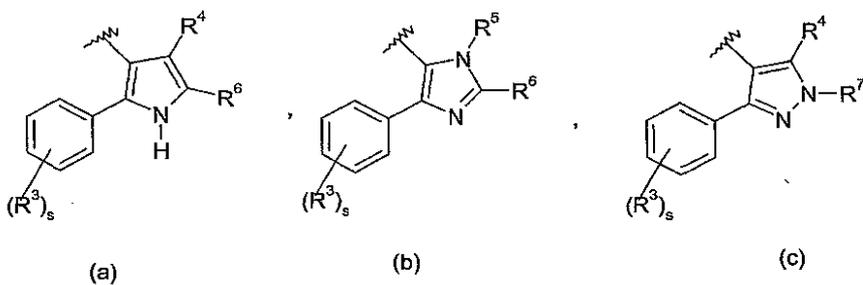
【0020】

[式中、Hetは、

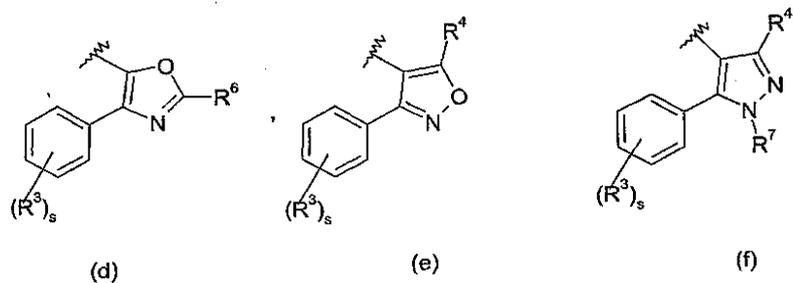
【0021】

40

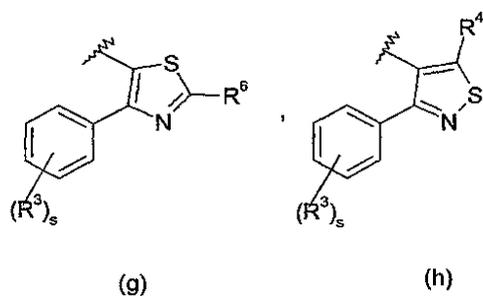
【化7】



10



20



【0022】

のいずれかを表し； R^1 および R^2 は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル等を； R^3 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル等を； R^4 および R^6 は、独立して、 H 、ハロゲン原子または $-(CH_2)_n-B-R^9$ を； B は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 等を； R^5 および R^7 は、独立して、 H 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリアル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロシクリル等を； R^9 は、 H 、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリアル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロシクリル等を； s は、 $0 \sim 5$ の整数を示す。] で表される化合物が記載されている。

30

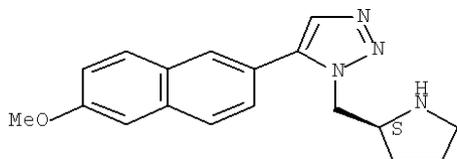
【0023】

(7) 非特許文献1 (Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(24), pp.9244-9247) には、触媒として、以下の化合物が記載されている。

40

【0024】

【化8】



【先行技術文献】

【特許文献】

【0025】

【特許文献1】国際公開第2006/075955号パンフレット

50

【特許文献2】米国特許公開第2005/0070589号

【特許文献3】米国特許公開第2005/0070588号

【特許文献4】国際公開第99/42092号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2004/013141号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2002/072576号パンフレット

【非特許文献】

【0026】

【非特許文献1】Journal of Organic Chemistry, 2006, 71(24), pp.9244-9247

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0027】

優れた血糖低下作用を有し、体重増加等の副作用が少ない糖尿病の予防または治療剤の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0028】

本発明者らは、以下の式(I')または式(I)で表される化合物が優れた血糖低下作用を有し、糖尿病の予防または治療に有用であることを見出し、さらに検討を進めた結果、本発明を完成するに至った。

【0029】

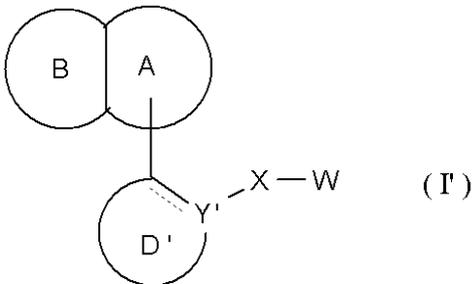
即ち、本発明は、

20

[1] 式(I'):

【0030】

【化9】



30

【0031】

[式中、

環Aおよび環Bは、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい5ないし7員の単環を；

環D'は、置換されていてもよい5員の単環式芳香族複素環(Y'は、NまたはCを示す)を；

Xは、主鎖の原子数が1~4個のスペーサーを；

Wは、

40

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mOR²、
- CONR^{1a}CONR^{1c}R²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、

50

- OCONR^{1c}R²、または
- ONR^{1a}CONR^{1c}R²

(式中、R^{1a}およびR^{1b}は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基を；R^{1c}は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を；R²は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し；mおよびnは、同一または異なって、それぞれ1または2の整数を示す)で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基を示す。

但し、

1) 環D'が置換されたイミダゾールであるとき、Wは、2-アミノ-1H-イミダゾール-5-イル、1H-イミダゾール-2-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルおよびピペラジン-1-イルでなく；

2) 環D'が置換されたピラゾールであり、かつXが-CH=であるとき、Wは、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン、フェニル基で置換されていてもよい5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イリデン、3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール-4-イリデン、2,4,6-トリオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデン、および4,6-ジオキソ-2-チオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデンでなく；かつ

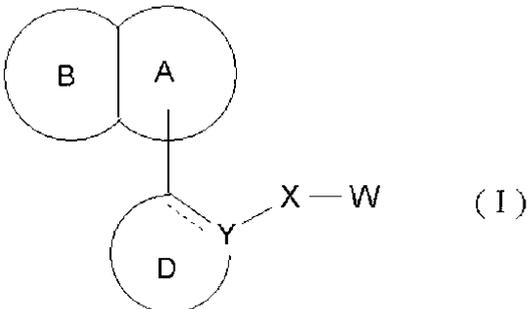
3) 5-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾールでない。]

で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I')と略称する)；

[2] 式(I)：

【0032】

【化10】



【0033】

[式中、

環Aおよび環Bは、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい5ないし7員の単環を；

環Dは、置換されていてもよい5員の単環(Yは、N、CまたはCHを示す)を；

Xは、主鎖の原子数が1~4個のスペーサーを；

Wは、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}CONR^{1c}R²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1c}R²、または
- ONR^{1a}CONR^{1c}R²

(式中、R^{1a}およびR^{1b}は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはC₁₋₆

アルキル基を； R^{1c} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を； R^2 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し； m および n は、同一または異なって、それぞれ1または2の整数を示す）で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基を示す。

但し、

1) 環Dが置換されたイミダゾールであるとき、Wはアミノイミダゾールでなく；かつ
2) 環Dが置換されたピラゾールであり、かつXが $-CH=$ であるとき、Wはオキソチオキソチアゾリジニルおよびオキソチオキソイミダゾリジニルでない。]で表される化合物またはその塩（以下、化合物(I)と略称する）；

[3] 環D'が、置換されていてもよいピラゾールである、上記[1]記載の化合物；

[4] 環Dが、置換されていてもよいピラゾールである、上記[2]記載の化合物；

[5] Xが、 C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基である、上記[1]または[2]記載の化合物；

[6] Wが、 $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ （式中の各記号は上記[1]記載と同意義を示す）で表される基である、上記[1]または[2]記載の化合物；

[7] (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド（実施例9）、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド（実施例27）、

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド（実施例33）、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド（実施例62）、

シクロプロピルメチル（{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート（実施例189）、

ブチル（{2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート（実施例197）、

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド（実施例232）、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド（実施例264）

）、

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド（実施例279）

）、

(2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド（実施例283）、

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド（実施例294）

）、または

ブチル[{2-[1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル]カルバマート（実施例295）、

あるいはその塩；

[8] 化合物(I')のプロドラッグ；
[9] 化合物(I')またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；
[10] インスリン抵抗性改善剤である、上記[9]記載の医薬；
[11] 糖尿病の予防・治療剤である、上記[9]記載の医薬；
[12] 化合物(I')またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるインスリン抵抗性改善方法；

10

20

30

40

50

[1 3] 化合物 (I ') またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法；

[1 4] インスリン抵抗性改善剤を製造するための、化合物 (I ') またはそのプロドラッグの使用；

[1 5] 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、化合物 (I ') またはそのプロドラッグの使用；

等に関する。

【発明の効果】

【 0 0 3 4 】

本発明によって、優れた血糖低下作用を有し、体重増加等の副作用が少ない糖尿病の予防または治療剤が提供される。

10

【 0 0 3 5 】

(発明の詳細な説明)

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「 C_{1-3} アルキレンジオキシ基」は、特に断りのない限り、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等を意味する。

本明細書中の「 C_{1-6} アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

20

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等を意味する。

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等を意味する。

本明細書中の「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等を意味する。

30

以下、式 (I ') および式 (I) 中の各記号の定義について詳述する。

【 0 0 3 6 】

Wは、

- $CONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、
- $CONR^{1a}S(O)_mOR^2$ 、
- $CONR^{1a}CONR^{1c}R^2$ 、
- $CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ 、
- $NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、
- $NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR^2$ 、
- $S(O)_mNR^{1a}CO_nR^2$ 、
- $S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R^2$ 、
- $OCOR^{1a}S(O)_mR^2$ 、
- $OCOR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ 、
- $ONR^{1a}CO_nR^2$ 、
- $OCOR^{1c}R^2$ 、または
- $ONR^{1a}CONR^{1c}R^2$

40

(ここで、 R^{1a} および R^{1b} は、同一または異なって、それぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を； R^{1c} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基

50

を； R^2 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し； m および n は、同一または異なって、それぞれ1または2の整数を示す）で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基を示す。

【0037】

R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基等が挙げられる。

10

【0038】

ここで、 C_{1-10} アルキル基としては、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、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

【0039】

C_{2-10} アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。

20

【0040】

C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルキニル基が好ましい。

30

【0041】

C_{3-10} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。

C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい。

【0042】

C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{4-6} シクロアルカジエニル基が好ましい。

40

【0043】

上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

【0044】

また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基であってもよい。 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基としては、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル(ノルボルニル)

50

、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

【0045】

また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ[4.5]デカン-8-イル等が挙げられる。

10

【0046】

C_{6-14} アリアル基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ピフェニリル等が挙げられる。なかでも、 C_{6-12} アリアル基が好ましい。

【0047】

C_{7-13} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ピフェニリルメチル等が挙げられる。

【0048】

C_{8-13} アリアルアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。

20

【0049】

前記「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、

- (1) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)；
 (2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

30

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル基(例、フェニル、ナフチル)；

- (3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル)；

40

- (4) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペリリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル)；

- (5) (a) ハロゲン原子および C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)から選

50

ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、および

(c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基；

(7) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

(14) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(f) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(g) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(h) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

(16) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

(17) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ）；

(18) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基（例、ベンゾイル）；

(19) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、1,1 - ジオキシドチオモルホリニルカルボニル）；

(20) メルカプト基；

(21) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

(22) C_{7-13} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

(23) C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

10

20

30

40

50

- (24) シアノ基；
 (25) ニトロ基；
 (26) ハロゲン原子；
 (27) C_{1-3} アルキレンジオキシ基；
 (28) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で1ないし3個置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジニルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；
 (29) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいヒドロキシミノ基；
 (30) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ）
 等が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

10

【0050】

また、前記「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

【0051】

このような置換基としては、例えば、

20

- (1) 前記した C_{1-10} アルキル基等における置換基として例示した基；
 (2) (a) ハロゲン原子、
 (b) カルボキシ基、
 (c) ヒドロキシ基、
 (d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 (e) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいシリル基（例、トリメチルシリル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 (f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および
 (g) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

30

- (3) (a) ハロゲン原子、
 (b) カルボキシ基、
 (c) ヒドロキシ基、
 (d) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
 (e) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、1-プロペニル）；

- (4) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (d) ハロゲン原子

40

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0052】

R^2 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

50

【 0 0 5 3 】

ここで、芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら5ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1ないし2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1ないし2個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

【 0 0 5 4 】

芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2 - フリル、3 - フリル）、チエニル（例、2 - チエニル、3 - チエニル）、ピリジル（例、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル）、ピリミジニル（例、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル）、ピラジニル（例、2 - ピラジニル）、ピロリル（例、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル）、イミダゾリル（例、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル）、チアゾリル（例、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル）、イソチアゾリル（例、4 - イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル）、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4 - トリアジン - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル、1, 3, 5 - トリアジン - 1 - イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、6 - キノリル）、イソキノリル（例、3 - イソキノリル）、キナゾリル（例、2 - キナゾリル、4 - キナゾリル）、キノキサリル（例、2 - キノキサリル、6 - キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾフラニル）、ベンゾチオフェニル（例、2 - ベンゾチオフェニル、3 - ベンゾチオフェニル）、ベンゾオキサゾリル（例、2 - ベンゾオキサゾリル）、ベンゾイソオキサゾリル（例、7 - ベンゾイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、2 - ベンゾチアゾリル）、ベンゾイミダゾリル（例、ベンゾイミダゾール - 1 - イル、ベンゾイミダゾール - 2 - イル、ベンゾイミダゾール - 5 - イル）、ベンゾトリアゾリル（例、1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル）、インドリル（例、インドール - 1 - イル、インドール - 2 - イル、インドール - 3 - イル、インドール - 5 - イル）、インダゾリル（例、1H - インダゾール - 3 - イル）、ピロロピラジニル（例、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 6 - イル）、ピロロピリジル（例、1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル）、イミダゾピリジニル（例、1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル、1H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル、2H - イミダゾ[1, 2 - a]ピリジン - 3 - イル）、イミダゾピラジニル（例、1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピラジン - 2 - イル）、ピラゾロピリジニル（例、1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル）、ピラゾロチエニル（例、2H - ピラゾロ[3, 4 - b]チオフェン - 2 - イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5, 1 - c][1, 2, 4]トリアジン - 3 - イル）等の縮合芳香族複素環基；
等が挙げられる。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1 個の硫黄原子を含む 5 員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる 1 ないし 2 個が縮合した環から誘導される基、該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。さらに、非芳香族複素環基としては、上記非芳香族複素環基の環を構成する任意の炭素原子が 1 ないし 3 個のオキソ基および / またはチオキソ基で置換された基も挙げられる。

10

【 0 0 5 6 】

非芳香族複素環基の好適な例としては、

テトラヒドロフリル（例、2 - テトラヒドロフリル）、ジヒドロピロリル（例、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル）、ピロリジニル（例、1 - ピロリジニル）、1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチエニル（例、1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 3 - チエニル）、ペペリジニル（例、ペペリジン）、モルホリニル（例、モルホリン）、チオモルホリニル（例、チオモルホリン）、1 , 1 - ジオキシドチオモルホリニル（例、1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン）、ピペラジニル（例、1 - ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン - 1 - イル）、オキサゾリニル（例、2 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル、3 , 4 - ジヒドロオキサゾール - 3 - イル）、チアゾリニル（例、2 , 5 - ジヒドロチアゾール - 3 - イル、3 , 4 - ジヒドロチアゾール - 3 - イル）、イミダゾリニル（例、2 - イミダゾリン - 3 - イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン - 3 - イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン - 3 - イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン - 3 - イル）、ジオキソリル（例、1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル）、ジオキソラニル（例、1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル）、チオキソオキサゾリジニル（例、2 - チオキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 5 - イル）、テトラヒドロピラニル（例、4 - テトラヒドロピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、4 - テトラヒドロチオピラニル）、1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオピラン - 4 - イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン - 3 - イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン - 1 - イル）、オキソテトラヒドロピリダジニル（例、3 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリダジン - 4 - イル）等の単環式非芳香族複素環基；

20

30

ジヒドロイソインドリル（例、1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 2 - イル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル）、テトラヒドロベンゾチアゾリル（例、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾチアゾール - 2 - イル）、テトラヒドロベンゾオキサゾリル（例、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル）、クロメニル（例、4 H - クロメン - 2 - イル、2 H - クロメン - 3 - イル）、ジヒドロキノリニル（例、1 , 2 - ジヒドロキノリン - 2 - イル）、テトラヒドロキノリニル（例、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 2 - イル）、テトラヒドロイソキノリニル（例、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル）、ジヒドロフタラジニル（例、1 , 4 - ジヒドロフタラジン - 4 - イル）、テトラヒドロインダゾリル（例、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - インダゾール - 2 - イル）、テトラヒドロキナゾリニル（例、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン -

40

50

6 - イル)、テトラヒドロチアゾロピリジニル(例、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ[5.4 - c]ピリジン - 6 - イル)、テトラヒドロイミダゾピリジニル(例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[4.5 - c]ピリジン - 2 - イル)、テトラヒドロピラゾロピリジニル(例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピラゾロ[3.4 - c]ピリジン - 2 - イル)、テトラヒドロトリアゾロピラジニル(例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロトリアゾロ[4.3 - a]ピラジン - 2 - イル)、テトラヒドロイミダゾピラジニル(例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[1.2 - a]ピラジン - 2 - イル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイミダゾ[3.4 - a]ピラジン - 2 - イル)、テトラヒドロピリドピリミジニル(例、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[5.4 - c]ピリミジン - 6 - イル)等の縮合非芳香族複素環基;

が挙げられる。

【0057】

R²で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0058】

R^{1a}は、好ましくは、水素原子である。

R^{1b}は、好ましくは、水素原子である。

R^{1c}は、好ましくは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)であり、より好ましくは、水素原子である。

【0059】

R²は、好ましくは、

(1)水素原子、

(2)(a)1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル基(好ましくは、フェニル)、

(b)C₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、イソプロポキシ)、

(c)C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、

(d)C₃₋₁₀シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(e)ヒドロキシ基、および

(f)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1 - エチルプロピル、1 - プロピルブチル、4 - メチルペンチル);

(3)(a)ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子)、

(b)1ないし3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル、ブチル)、

(c)C₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)、および

(d)ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリアル基(好ましくは、フェニル);

(4)C₃₋₁₀シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル);

(5)1ないし3個のC₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル);または

(6)(a)オキシ基、

(b)ヒドロキシ基、

(c)C₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)、および

(d)C₁₋₃アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)

10

20

30

40

50

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、ジヒドロベンゾフラン、モルホリニル、ピペリジニル）；
である。

m は、好ましくは、2 である。

【0060】

W で示される「置換されていてもよい、NH を有する 5 または 6 員の複素環基」における「NH を有する 5 または 6 員の複素環基」とは、環の構成メンバーとして少なくとも 1 個の置換されていない NH (- NH -) を有し、さらに環構成原子として、炭素原子（該炭素原子はオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（該硫黄原子は酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれる原子を 4 ないし 5 個有する、5 または 6 員の複素環基を意味し、例えば、それぞれ NH を有する、5 または 6 員の芳香族複素環基および 5 または 6 員の非芳香族複素環基が挙げられる。

「NH を有する 5 または 6 員の芳香族複素環基」の好適な具体例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等が挙げられる。

「NH を有する 5 または 6 員の非芳香族複素環基」の好適な具体例としては、ピロリニル、2, 5 - ジオキソピロリニル、ピロリジニル、2 - オキソピロリジニル、2, 5 - ジオキソピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2 - オキソイミダゾリジニル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル、トリアゾリニル、トリアゾリジニル、テトラゾリニル、テトラゾリジニル、ピペリジニル、2, 6 - ジオキソピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリニル、オキソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、2, 4 - ジオキソオキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、2, 4 - ジオキソチアゾリジニル、イソキサゾリニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、1, 1 - ジオキシドイソチアゾリジニル、1, 1 - ジオキシド - 3 - オキソイソチアゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキソオキサジアゾリニル、オキソオキサジアゾリジニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、1, 1 - ジオキシド - 3 - オキソチアジアゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、2, 6 - ジオキソヘキサヒドロピリミジニル、ジヒドロピリダジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラジニル、テトラヒドロピラジニル、1, 1 - ジオキシド - 1, 2 - チアジナニル、1, 1 - ジオキシド - 3 - オキソ - 1, 2 - チアジナニル等が挙げられる。

【0061】

W で示される「置換されていてもよい、NH を有する 5 または 6 員の複素環基」における「NH を有する 5 または 6 員の複素環基」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R² で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C₃₋₁₀ シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

「NH を有する 5 または 6 員の複素環基」の好適な置換基としては、C₁₋₆ アルキル基（好ましくは、プロピル、イソプロピル）等が挙げられる。

【0062】

W で示される「置換されていてもよい、NH を有する 5 または 6 員の複素環基」における「NH を有する 5 または 6 員の複素環基」は、好ましくは、NH を有する 5 または 6 員の非芳香族複素環基であり、さらに好ましくは、オキソオキサジアゾリニル（好ましくは、5 (4H) - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル）、2, 4 - ジオキソチアゾリジニル（好ましくは、2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イル）、2, 4 - ジオキソイミダゾリジニル（好ましくは、2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 3 - イル）、2 - オキソピペラジニル（好ましくは、2 - オキソピペラジン - 1 - イル）または 1, 1 - ジオキシド - 3 - オキソチアジアゾリジニル（好ましくは、1, 1 - ジオキシド - 3 - オキソ - 1, 2, 5 - チアジアゾリジン - 5 - イル）である。

【0063】

Wは、好ましくは、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mOR²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1c}R²、または
- ONR^{1a}CONR^{1c}R²

10

(式中の各記号は、前記と同意義を示す)

で表される基であるか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の非芳香族複素環基である。中でも、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、または
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²

20

(式中の各記号は、前記と同意義を示す)

で表される基が好ましく、特に、-CONR^{1a}S(O)_mR² (式中の各記号は、前記と同意義を示す) で表される基が特に好ましい。

【0064】

Wの好適な具体例としては、

(A)

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mOR²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1c}R²、または
- ONR^{1a}CONR^{1c}R²

30

(R^{1a}が、水素原子であり；

40

R^{1b}が、水素原子であり；

R^{1c}が、水素原子、C₁₋₆アルキル基(好ましくは、メチル)またはC₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、プロポキシ)であり；

R²が、

(1) 水素原子、

(2) (a) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(好ましくは、フェニル)、

(b) C₁₋₆アルコキシ基(好ましくは、イソプロポキシ)、

(c) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、

(d) C₃₋₁₀シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシ

50

ル)、

(e) ヒドロキシ基、および

(f) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、4-メチルペンチル);

(3) (a) ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル、ブチル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル);

(4) C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル);

(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル);または

(6) (a) オキソ基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)、および

(d) C_{1-3} アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル);

であり;

mが、2であり;かつ

nが、1または2である。)

で表される基、および

(B) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(好ましくは、プロピル、イソプロピル)で置換されていてもよいNHを有する5または6員の非芳香族複素環基[好ましくは、オキサジアゾリニル(好ましくは、5(4H)-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)、2,4-ジオキサチアゾリジニル(好ましくは、2,4-ジオキサチアゾリジン-5-イル)、2,4-ジオキソイミダゾリジニル(好ましくは、2,4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル)、2-オキソピペラジニル(好ましくは、2-オキソピペラジン-1-イル)、1,1-ジオキシド-3-オキソチアジアゾリジニル(好ましくは、1,1-ジオキシド-3-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-5-イル)]

が挙げられる。

【0065】

Wのより好適な具体例としては、

- $CONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、

- $CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ 、

- $S(O)_mNR^{1a}CO_nR^2$ 、または

- $S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R^2$

(R^{1a} が、水素原子であり;

R^{1c} が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)または C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、プロポキシ)であり;

R^2 が、

(1) 水素原子、

(2) (a) C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル)、

(b) C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、イソプロポキシ)、

(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、

(d) C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル)

10

20

30

40

50

ル)、

(e) ヒドロキシ基、および

(f) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-プロピルブチル、4-メチルペンチル);

(3) (a) ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル、ブチル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル);

(4) C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル);

(5) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル);または

(6) (a) オキソ基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)、および

(d) C_{1-3} アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル);

であり; mが、2であり;かつ

nが、1または2である。)

で表される基が挙げられる。

【0066】

Wの特に好適な具体例としては、

$-CONR^{1a}S(O)_mR^2$

(R^{1a} が、水素原子であり;

R^2 が、

(1) (a) C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル)、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基(好ましくは、メチル、プロピル、ブチル、ペンチル、4-メチルペンチル);

(2) (a) ハロゲン原子(好ましくは、塩素原子)、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子(好ましくは、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル、ブチル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル);

(3) C_{3-10} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル);

(4) 1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)で置換されていてもよい芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル);または

(5) (a) オキソ基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)、および

(d) C_{1-3} アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(好ましく

10

20

30

40

50

は、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル) ;
 であり ; かつ
 m が、2 である。)

で表される基が挙げられる。

【0067】

環 A および環 B は、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい 5 ないし 7 員の単環を示す。環 A または環 B で示される「置換されていてもよい 5 ないし 7 員の単環」における「5 ないし 7 員の単環」としては、「5 ないし 7 員の単環式芳香環」および「5 ないし 7 員の単環式非芳香環」が挙げられる。

【0068】

ここで、「5 ないし 7 員の単環式芳香環」としては、ベンゼン、および R^2 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式芳香族複素環基に対応する単環式芳香族複素環のうち 5 ないし 7 員のもの (例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、ピリジン) が挙げられる。

【0069】

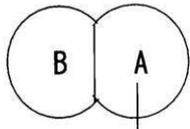
「5 ないし 7 員の単環式非芳香環」としては、 R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンのうち 5 ないし 7 員のもの (即ち、 C_{5-7} シクロアルカン、 C_{5-7} シクロアルケンおよび C_{5-7} シクロアルカジエン)、ならびに R^2 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式非芳香族複素環基に対応する単環式非芳香族複素環のうち 5 ないし 7 員のもの (例、ピロリン) が挙げられる。

【0070】

本明細書において、式 (I') および式 (I) の

【0071】

【化 1 1】

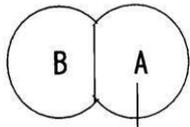


【0072】

で表される部分は、環 A と環 B が 1 つの共通の結合を有して (即ち、縮合して) 形成する二環式環からの基を意味する。ここで、該二環式環の形成に關与する、環 A の結合多重度と環 B の結合多重度は、同じとする。例えば、式 (I') および式 (I) の

【0073】

【化 1 2】

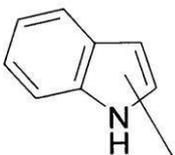


【0074】

で表される部分が、(A)

【0075】

【化 1 3】



10

20

30

40

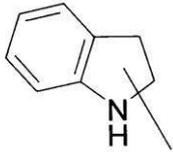
50

【0076】

で表される基である場合は、環 A は「ピロール」、環 B は「ベンゼン」であり、
また、(B)

【0077】

【化14】



10

【0078】

で表される基である場合は、環 A は「ピロリン」、環 B は「ベンゼン」である。

【0079】

環 A で示される「置換されていてもよい 5 ないし 7 員単環」における「5 ないし 7 員単環」の好適な具体例としては、ベンゼン、5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン）、5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、ピロリン）等が挙げられる。

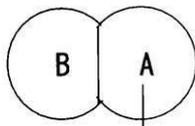
【0080】

環 B で示される「置換されていてもよい 5 ないし 7 員単環」における「5 ないし 7 員単環」の好適な具体例としては、ベンゼン、5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピリジン）等が挙げられる。

20

【0081】

【化15】



【0082】

で表される部分の好適な具体例としては、1H-インドール-1-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-インダゾール-3-イル、2H-インダゾール-2-イル、1H-ベンゾイミダゾール-1-イル、1H-ベンゾイミダゾール-2-イル、1-ベンゾチオフェン-2-イル、1-ベンゾチオフェン-3-イル、2-ベンゾチオフェン-1-イル、1-ベンゾフラン-2-イル、1-ベンゾフラン-3-イル、2-ベンゾフラン-1-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル、1-ナフチル、2-ナフチル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イル、キノリン-8-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-6-イル、イソキノリン-7-イル、イソキノリン-8-イル等が挙げられる。

30

40

【0083】

環 A または環 B で示される「置換されていてもよい 5 ないし 7 員単環」における「5 ないし 7 員単環」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R² で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置

50

換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっているもよい。

【0084】

環Aおよび環Bの好適な置換基としては、

- (1) ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子）、
 - (2) ヒドロキシ基、
 - (3) シアノ基、
 - (4) 1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、
 - (5) (a) C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、
 - (b) C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、
 - (c) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）、および
 - (d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（好ましくは、アセチル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、
- (6) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）、
 - (7) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（好ましくは、メチルスルホニルオキシ）、
 - (8) C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、
 - (9) 芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル）、
 - (10) 非芳香族複素環基（好ましくは、ピロリジニル）、
 - (11) 1ないし3個 C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
- 等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0085】

環Aは、好ましくは、置換されていてもよいベンゼン、置換されていてもよい5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン）または置換されていてもよい5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、ピロリン）である。

環Aの好適な具体例としては、ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）および C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン）および5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、ピロリン）が挙げられる。

【0086】

環Bは、好ましくは、置換されていてもよいベンゼンまたは置換されていてもよい5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピリジン）である。

環Bの好適な具体例としては、

- (1) ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子）、
 - (2) ヒドロキシ基、
 - (3) シアノ基、
 - (4) 1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、
 - (5) (a) C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、
 - (b) C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、
 - (c) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）、および
 - (d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基（好ましくは、アセチル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、
- (6) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）、

(7) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (好ましくは、メチルスルホニルオキシ)、
 (8) C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、
 (9) 芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル)、
 (10) 非芳香族複素環基 (好ましくは、ピロリジニル)、および
 (11) 1ないし3個 C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル) で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル) でモノまたはジ置換されているもよいアミノ基
 から選ばれる 1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されているもよい、ベンゼンおよび5ないし7員の単環式芳香族複素環 (好ましくは、ピリジン) が挙げられる。

【0087】

環 D は、置換されているもよい 5 員の単環 (式 (I) 中、環 D の構成原子である Y は、N、C または CH を示す) を示す。環 D で示される「置換されているもよい 5 員の単環」における「5 員の単環」としては、「5 員の単環式芳香環」および「5 員の単環式非芳香環」が挙げられる。

【0088】

ここで、「5 員の単環式芳香環」としては、 R^2 で示される「置換されているもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式芳香族複素環基に対応する単環式芳香族複素環のうち 5 員のもの (例、ピラゾール) が挙げられる。

【0089】

「5 員の単環式非芳香環」としては、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、および R^2 で示される「置換されているもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式非芳香族複素環基に対応する単環式非芳香族複素環のうち 5 員のもの (例、ピラゾリジン、ピラゾリン、イミダゾリン、イミダゾリジン) が挙げられる。

【0090】

なお、環 D においては、環 D の構成原子である Y と、環 A と結合する環 D 上の炭素原子とが単結合または二重結合を介して隣接している。

【0091】

環 D で示される「置換されているもよい 5 員の単環」における「5 員の単環」は、好ましくは、5 員の単環式芳香族複素環 (好ましくは、ピラゾール) 等である。

【0092】

環 D で示される「置換されているもよい 5 員の単環」における「5 員の単環」は、置換可能な位置に 1ないし3個の置換基を有しているもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換されているもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有しているもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なっているもよい。

【0093】

環 D の好適な置換基としては、

(1) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) および C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) から選ばれる 1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル)
 等が挙げられる。

【0094】

環 D は、好ましくは、置換されているもよい 5 員の単環式芳香族複素環であり、より好ましくは、置換されているもよいピラゾールである。

環 D の好適な具体例としては、

(1) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) および C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) から選ばれる 1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル)
 から選ばれる 1ないし3個の置換基で置換されているもよいピラゾールが挙げられる。

【0095】

10

20

30

40

50

環 D' は、置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環 (式 (I')) 中、環 D' の構成原子である Y' は、N または C を示す) を示す。環 D' で示される「置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環」における「5 員の単環式芳香族複素環」としては、R² で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した単環式芳香族複素環基に対応する単環式芳香族複素環のうち 5 員のもの (例、ピラゾール、イミダゾール、ピロール、トリアゾール、テトラゾール、チオフェン、フラン、オキサゾール、チアゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール) が挙げられ、中でも、ピラゾール、チオフェン、イミダゾール、ピロールが好ましく、ピラゾール (i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、(ii) 3 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、または (iii) 5 位で環 A と結合しかつ 1 位で X と結合する、好ましくは、(i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合する) が特に好ましい。この記載は、加えていただいて構いません。

10

【0096】

なお、環 D' においては、環 D' の構成原子である Y' と、環 A と結合する環 D' 上の炭素原子とが単結合または二重結合を介して隣接している。

【0097】

環 D' で示される「置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環」における「5 員の単環式芳香族複素環」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R² で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C₃₋₁₀ シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

20

【0098】

環 D' の好適な置換基としては、

- (1) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子)、
 - (b) C₁₋₆ アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および
 - (c) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基 (好ましくは、フェニル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、ブチル)、
- (2) C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基 (好ましくは、t-ブトキシカルボニル)、
 - (3) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)
- 等が挙げられる。

30

【0099】

環 D' は、好ましくは、それぞれ置換されていてもよい、ピラゾール、チオフェン、イミダゾールまたはピロールであり、より好ましくは、置換されていてもよいピラゾール (i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、(ii) 3 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、または (iii) 5 位で環 A と結合しかつ 1 位で X と結合する、好ましくは、(i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合する) である。

環 D' の好適な具体例としては、

40

- (1) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子)、
 - (b) C₁₋₆ アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および
 - (c) 1 ないし 3 個の C₁₋₆ アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基 (好ましくは、フェニル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、ブチル)、
- (2) C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基 (好ましくは、t-ブトキシカルボニル)、および
 - (3) C₃₋₁₀ シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環 (

50

好ましくは、ピラゾール、チオフェン、イミダゾール、ピロール、より好ましくは、ピラゾール ((i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、 (ii) 3 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、または (iii) 5 位で環 A と結合しかつ 1 位で X と結合する、好ましくは、 (i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合する)) が挙げられる。

【 0 1 0 0 】

X は、主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサーを示す。

【 0 1 0 1 】

X で示される「主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサー」における「主鎖」とは、環 D' の構成原子である Y' または環 D の構成原子である Y と基 W とを結ぶ直鎖のことであり、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。主鎖が 1 ないし 4 個からなる限り、スペーサー全体の原子数は特に限定されず、4 個以上であってもよい。該「主鎖」は、炭素原子 (該炭素原子はオキシ基で置換されていてもよい) およびヘテロ原子 (例えば、O、S、N) から選ばれる 1 ないし 4 個の原子からなり、飽和でも不飽和であってもよい。また、基 W が「置換されていてもよい、NH を有する 5 または 6 員の非芳香族複素環基」であり、かつ該非芳香族複素環基が、その環を構成する飽和炭素原子で X と結合する場合、X で示される「主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサー」の基 W 側の末端は、二重結合 (例、-CH=) であってもよい。

10

【 0 1 0 2 】

「主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサー」としては、例えば、C₁₋₄ アルキレン基、C₂₋₄ アルケニレン基、C₂₋₄ アルキニレン基、C₃₋₆ シクロアルキレン基、-X^{1a}-Z-X^{2a}- (式中、Z は、NH、O または S を示し、X^{1a} および X^{2a} は、同一または異なってそれぞれ、直鎖 C₁₋₃ アルキレン基を示し、X^{1a} の炭素数と X^{2a} の炭素数との合計は 3 以下である)、-X^{3a}-CH= (式中、X^{3a} は、結合手または直鎖 C₁₋₃ アルキレン基を示す) 等が挙げられる。

20

【 0 1 0 3 】

「主鎖の原子数が 1 ないし 4 個のスペーサー」の具体例としては、

(1) C₁₋₄ アルキレン基 (例えば、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH(CH₃)-、-CH(C₂H₅)-、-CH(C₃H₇)-、-CH(i-C₃H₇)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH(CH₃)(CH₂)₂-、-(CH₂)₂CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-(CH(CH₃))₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-) ;

30

(2) C₂₋₄ アルケニレン基 (例えば、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-、-CH=C(C₂H₅)-) ;

(3) C₂₋₄ アルキニレン基 (例えば、-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-C≡C-CH₂-) ;

(4) C₃₋₆ シクロアルキレン基 (例えば、1,2-シクロプロピレン、1,2-シクロブチレン、1,3-シクロブチレン、1,2-シクロペンチレン、1,3-シクロペンチレン、1,2-シクロヘキシレン、1,3-シクロヘキシレン、1,4-シクロヘキシレン) ;

40

(5) -X^{1a}-Z-X^{2a}- (式中、Z は、NH、O または S を示し、X^{1a} および X^{2a} は、同一または異なってそれぞれ、直鎖 C₁₋₃ アルキレン基を示し、X^{1a} の炭素数と X^{2a} の炭素数の合計は 3 以下である) (例えば、-CH₂-NH-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-S-CH₂-) ;

(6) -X^{3a}-CH= (式中、X^{3a} は、結合手または直鎖 C₁₋₃ アルキレン基を示す) (例えば、-CH=、-CH₂-CH₂-CH=、-CH₂-CH₂-CH₂-CH=) ;

等が挙げられる。

50

【0104】

Xは、好ましくは、 C_{1-4} アルキレン基、 C_{2-4} アルケニレン基、 C_{3-6} シクロアルキレン基、 $-X^{1a}-Z-X^{2a}$ - または $-X^{3a}-CH=$ (式中の各記号は、前記と同意義を示す。) であり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基である。

Xの好適な具体例としては、

(1) C_{1-4} アルキレン基 (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$;

(2) C_{2-4} アルケニレン基 (好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$) ;

(3) C_{3-6} シクロアルキレン基 (好ましくは、1,2-シクロプロピレン) ;

(4) $-X^{1a}-Z-X^{2a}$ - (上記式中の各記号は、前記と同意義を示す) (好ましくは、 $-CH_2-O-CH_2-$) ; および

(5) $-X^{3a}-CH=$ (上記式中の各記号は、前記と同意義を示す) (好ましくは、 $-CH=$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=$) ;

が挙げられ、より好ましくは、

(1) C_{1-4} アルキレン基 (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$; および

(2) C_{2-4} アルケニレン基 (好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$) ;

が挙げられる。

【0105】

化合物(I)においては、

1) 環Dが置換されたイミダゾールであるとき、Wはアミノイミダゾールでなく ; かつ

2) 環Dが置換されたピラゾールであり、かつXが $-CH=$ であるとき、Wはオキソチオキソチアゾリジニルおよびオキソチオキソイミダゾリジニルでない。

【0106】

化合物(I')においては、

1) 環D'が置換されたイミダゾールであるとき、Wは、2-アミノ-1H-イミダゾール-5-イル、1H-イミダゾール-2-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルおよびピペラジン-1-イルでなく ;

2) 環D'が置換されたピラゾールであり、かつXが $-CH=$ であるとき、Wは、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン、フェニル基で置換されていてもよい5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イリデン、3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール-4-イリデン、2,4,6-トリオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデン、および4,6-ジオキソ-2-チオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデンでなく ; かつ

3) 5-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾールでない。

【0107】

化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物A]

環Dが、置換されていてもよいピラゾールであり ;

Xが、 C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基であり ; かつ

Wが、

$-CONR^{1a}S(O)_mR^{2a}$

(式中の各記号は、前記と同意義を示す) で表される基である ;

化合物(I)。

【0108】

[化合物B]

環Aが、1ないし3個のハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子) でそれぞれ置換されて

10

20

30

40

50

いてもよい、ベンゼン、5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン）または5ないし7員の単環式非芳香族複素環（好ましくは、ピロリン）であり；

環 B が、

- (1) ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子、フッ素原子）、
 - (2) ヒドロキシ基、
 - (3) シアノ基、
 - (4) 1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、および
 - (5) 1ないし3個の C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）
- から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたは5ないし7員の単環式芳香族複素環（好ましくは、ピリジン）であり；

10

環 D が、

- (1) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）および C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいピラゾールであり；

X が、

- (1) C_{1-4} アルキレン基（好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ ）；
- (2) C_{2-4} アルケニレン基（好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ ）；
- (3) $-X^{1a}-Z-X^{2a}-$ （上記式中の各記号は、前記と同意義を示す）（好ましくは、 $-CH_2-O-CH_2-$ ）；または
- (4) $-X^{3a}-CH=$ （上記式中の各記号は、前記と同意義を示す）（好ましくは、 $-CH=$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=$ ）であり；かつ

20

W が、

- (A)
 - $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、
 - $-CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ 、
 - $-NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、
 - $-OCONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、または
 - $-OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$
- (R^{1a} が、水素原子であり；
 R^{1b} が、水素原子であり；
 R^{1c} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）であり；
 R^2 が、

30

- (1) (a) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、
 - (b) C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、イソプロポキシ）、
 - (c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、エトキシカルボニル）、
- および

40

- (d) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル）
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、4-メチルペンチル）；

- (2) (a) ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）、
- (b) 1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、ブチル）、および

50

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル) ;

(3) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル) ;

(4) 芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル) ; または

(5) 非芳香族複素環基 (好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル) ;

であり ; かつ

m が、2 である。)

で表される基であるか、あるいは

(B) オキソオキサジアゾリニル (好ましくは、5 (4H) - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)、2, 4 - ジオキソチアゾリジニル (好ましくは、2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イル) である ;

化合物 (I)。

【0109】

[化合物 C]

X が、

(1) C_{1-4} アルキレン基 (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$) ; または

(2) C_{2-4} アルケニレン基 (好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$) ;

であり ; かつ

W が、

$-CONR^{1a}S(O)_mR^2$

(R^{1a} が、水素原子であり ;

R^2 が、

(1) (a) C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基 (好ましくは、メチル、ペンチル、4 - メチルペンチル) ;

(2) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、ブチル)、および

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル) ;

(3) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル) ;

(4) 芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル) ; または

(5) 非芳香族複素環基 (好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル) ;

であり ; かつ

m が、2 である。)

で表される基である ;

化合物 B。

【0110】

化合物 (I') の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 BB - 1]

環 A が、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子) および C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環 (好ましくは、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン) または 5 ないし 7 員の単環式非芳香族複素環 (好ましくは、ピロリン) であり ;

10

20

30

40

50

環 B が、

- (1) ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子)、
 - (2) ヒドロキシ基、
 - (3) シアノ基、
 - (4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル)、
 - (5) (a) C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、
(b) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、
(c) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)、および
(d) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (好ましくは、アセチル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ)、
- (6) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)、
 - (7) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (好ましくは、メチルスルホニルオキシ)、
 - (8) C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、
 - (9) 芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル)、
 - (10) 非芳香族複素環基 (好ましくは、ピロリジニル)、および
 - (11) 1 ないし 3 個 C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼンまたは 5 ないし 7 員の単環式芳香族複素環 (好ましくは、ピリジン) であり;

環 D' が、

- (1) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子)、
(b) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および
(c) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、ブチル)、
- (2) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (好ましくは、t-ブトキシカルボニル)、および
 - (3) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環 (好ましくは、ピラゾール、チオフェン、イミダゾール、ピロール、より好ましくは、ピラゾール ((i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、(ii) 3 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合、または (iii) 5 位で環 A と結合しかつ 1 位で X と結合する、好ましくは、(i) 5 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合する)) であり;

X が、

- (1) C_{1-4} アルキレン基 (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$);
- (2) C_{2-4} アルケニレン基 (好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$);
- (3) C_{3-6} シクロアルキレン基 (好ましくは、1,2-シクロプロピレン);
- (4) $-X^{1a}-Z-X^{2a}-$ (上記式中の各記号は、前記と同意義を示す) (好ましくは、 $-CH_2-O-CH_2-$); または
- (5) $-X^{3a}-CH=$ (上記式中の各記号は、前記と同意義を示す) (好ましくは、 $-CH=$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=$);

であり; かつ

W が、

- (A)

10

20

30

40

50

- $\text{CONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$ 、
- $\text{CONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{OR}^2$ 、
- $\text{CONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1c}\text{R}^2$ 、
- $\text{NR}^{1b}\text{CONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$ 、
- $\text{NR}^{1b}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1a}\text{CO}_n\text{R}^2$ 、
- $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1a}\text{CO}_n\text{R}^2$ 、
- $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1a}\text{CONR}^{1c}\text{R}^2$ 、
- $\text{OCONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{R}^2$ 、
- $\text{OCONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1c}\text{R}^2$ 、
- $\text{ONR}^{1a}\text{CO}_n\text{R}^2$ 、
- $\text{OCONR}^{1c}\text{R}^2$ 、または
- $\text{ONR}^{1a}\text{CONR}^{1c}\text{R}^2$

10

(R^{1a} が、水素原子であり；

R^{1b} が、水素原子であり；

R^{1c} が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）または C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、プロポキシ）であり；

R^2 が、

(1) 水素原子、

(2) (a) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）、

20

(b) C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、イソプロポキシ）、

(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、エトキシカルボニル）、

(d) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル）、

(e) ヒドロキシ基、および

(f) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、1-プロピルブチル、4-メチルペンチル）；

(3) (a) ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）、

30

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、ブチル）、

(c) C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（好ましくは、フェニル）；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル）；

(5) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル）；または

(6) (a) オキシ基、

40

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル）、および

(d) C_{1-3} アルキレンジオキシ基（好ましくは、エチレンジオキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル）；

であり；

m が、2 であり；かつ

n が、1 または 2 である。）

で表される基であるか、あるいは

(B) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（好ましくは、プロピル、イソプロピル）で置

50

換されていてもよいNHを有する5または6員の非芳香族複素環基〔好ましくは、オキソオキサジアゾリニル（好ましくは、5（4H）-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）、2,4-ジオキソチアゾリジニル（好ましくは、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル）、2,4-ジオキソイミダゾリジニル（好ましくは、2,4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル）、2-オキソピペラジニル（好ましくは、2-オキソピペラジン-1-イル）、1,1-ジオキシド-3-オキソチアジアゾリジニル（好ましくは、1,1-ジオキシド-3-オキソ-1,2,5-チアジアゾリジン-5-イル）〕である；

化合物（I'）。

【0111】

[化合物BB-2]

Wが、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、または
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²

(R^{1a}が、水素原子であり；

R^{1c}が、水素原子、C₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）またはC₁₋₆アルコキシ基（好ましくは、プロポキシ）であり；

R²が、

(1) 水素原子、

(2) (a) C₆₋₁₄アリール基（好ましくは、フェニル）、

(b) C₁₋₆アルコキシ基（好ましくは、イソプロポキシ）、

(c) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基（好ましくは、エトキシカルボニル）、

(d) C₃₋₁₀シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル）、

(e) ヒドロキシ基、および

(f) ハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-プロピルブチル、4-メチルペンチル）；

(3) (a) ハロゲン原子（好ましくは、塩素原子）、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル、ブチル）、

(c) C₁₋₆アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくは、フェニル）；

(4) C₃₋₁₀シクロアルキル基（好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル）；

(5) 1ないし3個のC₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル）；または

(6) (a) オキソ基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C₁₋₆アルキル基（好ましくは、メチル）、および

(d) C₁₋₃アルキレンジオキシ基（好ましくは、エチレンジオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル）；

であり；

mが、2であり；かつ

nが、1または2である。）

10

20

30

40

50

で表される基である；

化合物 B B - 1。

【 0 1 1 2 】

[化合物 B B - 3]

X が、

(1) C_{1-4} アルキレン基 (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ ；または

(2) C_{2-4} アルケニレン基 (好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$) ；

であり；かつ

10

W が、

$-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ 、

$-CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ 、

$-S(O)_mNR^{1a}CO_nR^2$ 、または

$-S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R^2$

(R^{1a} が、水素原子であり；

R^{1c} が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル) または C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、プロポキシ) であり；

R^2 が、

(1) 水素原子、

20

(2) (a) C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、イソプロポキシ)、

(c) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (好ましくは、エトキシカルボニル)、

(d) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル)、

(e) ヒドロキシ基、および

(f) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-プロピルブチル、4-メチルペンチル) ；

30

(3) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、ブチル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル) ；

(4) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル、シクロヘキシル) ；

(5) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル) ；または

40

(6) (a) オキシ基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル)、および

(d) C_{1-3} アルケンジオキシ基 (好ましくは、エチレンジオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル) ；

であり；

m が、2 であり；かつ

n が、1 または 2 である。))

で表される基である；

50

化合物 B B - 1。

【 0 1 1 3 】

[化合物 C C]

X が、

(1) C_{1-4} アルキレン基 (好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$; または

(2) C_{2-4} アルケニレン基 (好ましくは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=C(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$) ;

であり ; かつ

W が、

$-CONR^{1a}S(O)_mR^2$

(R^{1a} が、水素原子であり ;

R^2 が、

(1) (a) C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル)、および

(b) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基 (好ましくは、メチル、プロピル、ブチル、ペンチル、4-メチルペンチル) ;

(2) (a) ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル、ブチル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および

(d) ヒドロキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル) ;

(3) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル) ;

(4) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル) ; または

(5) (a) オキシ基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル)、および

(d) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 (好ましくは、エチレンジオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好ましくは、ジヒドロベンゾフラニル、モルホリニル、ピペリジニル) ;

であり ; かつ

m が、2 である。)

で表される基である ;

化合物 B B - 1。

【 0 1 1 4 】

[化合物 D]

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド (実施例 9)、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド (実施例 27)、

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド (実施例 33)、

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド (実施例 62)、

シクロプロピルメチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル } スルホニル) カルバマート (実施例 189)、

ブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート(実施例197)、
 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-
 4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド(実施例232)、
 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-
 4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド(実施例264
)、
 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-
 シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド(実施例279
)、
 (2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジ
 メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド(実施例283)、
 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ
 [2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド(実施例294
)、または
 ブチル[(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イ
 ル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート(実施例295)、
 あるいはその塩。

10

【0115】

式(I')で表される化合物および式(I)で表される化合物の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

20

【0116】

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

【0117】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

30

【0118】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

【0119】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

【0120】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

40

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0121】

化合物(I')および化合物(I)(以下、これらをまとめて化合物(I)という)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アル

50

キル化またはりん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピパロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物）；化合物（I）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、りん酸化またはほう酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピパロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化またはテトラヒドロピラニル化された化合物）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピパロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

【0122】

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊、「医薬品の開発」、第7巻、分子設計、163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

【0123】

化合物（I）は、結晶であってもよく、該結晶の結晶形は単一であっても複数であってもよい。結晶は、自体公知の結晶化法を用いて製造することができる。本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchi、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR6000）[加熱速度：5 /分]等を用いて測定される融点を意味する。

【0124】

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

【0125】

化合物（I）の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

【0126】

化合物（I）は、溶媒和物（例えば、水和物）であっても、無溶媒和物であってもよく、これらはいずれも化合物（I）に包含される。

化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）で標識されていてもよく、このように標識された化合物も、化合物（I）に包含される。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（I）に包含される。

【0127】

化合物（I）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性）が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤あるいはインスリン抵抗性改善剤等として用いることができる。

【0128】

ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合

10

20

30

40

50

される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0129】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等が挙げられる。

【0130】

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

10

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、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、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

【0131】

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

20

【0132】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等が挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等が挙げられる。

【0133】

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシメチルセルロース、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等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

30

【0134】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖等が挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

40

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

【0135】

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）等が挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、ア

50

スパルテーム、ステビア等が挙げられる。

【0136】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

10

【0137】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

【0138】

本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR）（GenBank Accession No. L40904）アゴニスト（活性化）作用を有する。ここで、PPARは、レチノイドX受容体（RXR）（GenBank Accession No. X52773）、RXR（GenBank Accession No. M84820）またはRXR（GenBank Accession No. U38480）のいずれかとヘテロ二量体型受容体を形成していてもよい。

20

本発明化合物は、とりわけPPARに対する選択的な部分アゴニスト（パーシャルアゴニスト）作用を有する。

PPARに対する選択的なパーシャルアゴニストは、PPARに対するフルアゴニスト（例、チアゾリジンジオン化合物）と比較して、体重増加、脂肪細胞蓄積、心肥大等の副作用を伴わないことが報告（モレキュラー・エンドクリノロジー（Molecular Endocrinology）、17巻、4号、662頁、2003年）されているため、本発明化合物は、PPARに対するフルアゴニストと比較して、体重増加、脂肪細胞蓄積、心肥大等の副作用を伴わない血糖低下剤として有用である。

30

本発明化合物は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全〔IGT（Impaired Glucose Tolerance）〕の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

【0139】

糖尿病の判定基準については、日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

40

【0140】

また、糖尿病の判定基準については、ADA（米国糖尿病学会）およびWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度

50

)が126mg/dl以上、あるいは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上を示す状態である。

【0141】

また、ADAおよびWHOの上記報告によれば、耐糖能不全とは、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が100mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG(Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOは、該IFG(Impaired Fasting Glucose)を空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態とし、IFG(Impaired Fasting Glycaemia)と呼ぶ。

10

【0142】

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG(Impaired Fasting Glucose)およびIFG(Impaired Fasting Glycaemia)の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG(Impaired Fasting Glucose)またはIFG(Impaired Fasting Glycaemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0143】

本発明化合物は、例えば、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症(例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害]、肥満、骨粗鬆症、悪液質(例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患(例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム(高トリグリセライド(TG)血症、低HDLコレステロール(HDL-C)血症、高血圧、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態)、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症)、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、膵炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD))、内臓肥満症候群、足潰瘍、セブシス、乾癬等の予防・治療剤としても用いることができる。

20

30

【0144】

また、本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感等の症状の改善等にも用いることができる。

【0145】

本発明化合物は、TNF- α が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、TNF- α が関与する炎症性疾患とは、TNF- α の存在により発症し、TNF- α 抑制効果を介して治療され得る炎症性疾患である。このような炎症性疾患としては、例えば、糖尿病性合併症(例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害)、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)等が挙げられる。

40

【0146】

本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進に関わる疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進に関わる疾患としては、例

50

えば、ウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎）、関節疾患（例、変形性関節症）、アテローム性動脈硬化症等が挙げられる。

【0147】

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療等にも用いられる。

10

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

【0148】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.005ないし50mg/kg体重、好ましくは0.01ないし2mg/kg体重であり、さらに好ましくは0.025ないし0.5mg/kg体重であり、この量を1日1回ないし3回投与するのが望ましい。

20

【0149】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体、核酸（アンチセンス核酸、siRNA、shRNAを含む）であるか、あるいはワクチン等であってもよい。

【0150】

本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

投与形態としては、例えば、（1）本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物および併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。

30

【0151】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

40

【0152】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、エダグリタゾン（Edaglitazone）、メタグリダ

50

セン(Metaglidasein)、ナベグリタザール(Naveglitazar)、AMG-131、THR-0921)、
 グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテ
 ト)、ピグアナイド剤(例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、
 フマル酸塩、コハク酸塩))、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブ
 タミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキ
 サミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール)、レパグリニ
 ド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、ジペプチジルペプチ
 ダーゼI V阻害剤(例、アログリプチン(Alogliptin)またはその塩(好ましくは、安息
 香酸塩)、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサ
 グリプチン(Saxagliptin)、T-6666、TS-021)、³アゴニスト(例、AJ-9677)、G P R
 4 0アゴニスト、G L P - 1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-29
 93(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト
 (例、プラムリンチド)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸ナト
 リウム)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホ
 スファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤)、S G L U T (sodium-glucose cotransporter
)阻害剤(例、T-1095)、1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、
 BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、I K K阻害薬(例、AS-2868)、レプチ
 ン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-16
 75)、G I P (Glucose-dependent insulintropic peptide)等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0153】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エ
 パルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタ
 ット、C T - 1 1 2、ラニレスタット(A S - 3 2 0 1))、神経栄養因子およびその増
 加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、ニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば
 、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾ
 ールプロパノール、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル
)-5-オキサゾールブタノール、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(1-イミ
 ダゾリル)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、4-(4
 -クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾールペンタ
 ノール、4-(4-クロロフェニル)-5-[4-(1-イミダゾリル)ブチル]-2-
 (2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、3-[3-[4-(4-クロロフェニ
 ル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾリル]プロピル]-1-メ
 チル-2, 4-イミダゾリジンジオン、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(2-
 メトキシフェノキシ)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール
 、4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(3-メトキシフェノキシ)プロピル]-2
 -(2-メチル-1-イミダゾリル)オキサゾール、4-(4-クロロフェニル)-5-
 [3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル]-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)
 オキサゾール、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-
 5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール、[4-({(2E)-3
 -[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ
 2-エノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル、(2E)-N-{4-[(2, 4
 -ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イル)メチル]フェニル}-3-[5-(4-
 フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド、(2
 E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
]-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド、(2
 E)-3-[5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
]-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェニル]アクリルアミド、[
 4-({(2E)-3-[1-メチル-5-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-
 イル]プロパ-2-エノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル、(2E)-3-
 [5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{

4 - [(3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - チアゾリジン - 5 - イル) メチル] フェニル } アクリルアミド、 (2 E) - N - [4 - (1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル メチル) フェニル] - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド、 (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] フェニル } アクリルアミド、 (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - { 4 - [ヒドロキシ (2 - ピリジニル) メチル] フェニル } アクリルアミド、 (2 E) - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [4 - (4 - モルホリニルメチル) フェニル] アクリルアミド、 (2 E) - N - { 4 - [(エチルスルホニル) メチル] フェニル } - 3 - [5 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アクリルアミド)、 P K C 阻害剤 (例、ルボキシスタウリン メシレート (ruboxistaurin mesylate))、A G E 阻害剤 (例、A L T 9 4 6、ピマゲジン、N - フェナシルチアゾリウム プロマイド (A L T 7 6 6)、E X O - 2 2 6、ピリドリン (Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬 (例、チオクト酸)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬 (例、B I M 2 3 1 9 0)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ - 1 (A S K - 1) 阻害薬が挙げられる。

10

【 0 1 5 4 】

高脂血症治療剤としては、H M G - C o A 還元酵素阻害剤 (例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩 (例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、ラバキスタット (lapaquistat) またはその塩 (好ましくは、酢酸塩))、フィブラート系化合物 (例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、A C A T 阻害剤 (例、アバシマイブ (Avasimibe)、エフルシマイブ (Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤 (例、ニコモール (nicomol)、ニセリトロール (niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール (soysterol)、ガンマオリザノール (γ -oryzanol)) 等が挙げられる。

20

【 0 1 5 5 】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシン I I 拮抗剤 (例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン メドキシミル、タソサルタン、1 - [[2 ' - (2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピフェニル - 4 - イル] メチル] - 2 - エトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 7 - カルボン酸)、カルシウムチャネルブロッカー (例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン)、カリウムチャンネル開口薬 (例、レブクロマカリム、L - 2 7 1 5 2、A L 0 6 7 1、N I P - 1 2 1)、クロニジン等が挙げられる。

30

【 0 1 5 6 】

抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェブラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス ; M C H 受容体拮抗薬 (例、S B - 5 6 8 8 4 9 ; S N A P - 7 9 4 1 ; W O 0 1 / 8 2 9 2 5 および W O 0 1 / 8 7 8 3 4 に記載の化合物) ; ニューロペプチド Y 拮抗薬 (例、C P - 4 2 2 9 3 5) ; カンナビノイド受容体拮抗薬 (例、S R - 1 4 1 7 1 6、S R - 1 4 7 7 7 8) ; グレリン拮抗薬 ; 1 1 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、B V T - 3 4 9 8))、隣リパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット、セティリスタット (cetilistat) (A T L - 9 6 2))、 α 3 アゴニスト (例、A J - 9 6 7 7)、ペプチド性食欲抑制薬 (例、レプチン、C N T F (毛様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト (例、リンチトリプト、F P L - 1 5 8 4 9)、摂食抑制薬 (例、P - 5 7) 等が挙げられる。

40

50

【0157】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0158】

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

【0159】

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレステン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL））、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）等が挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキンが好ましい。

【0160】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラゼ(alteplase)、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ(montepilase)、パミテプラゼ(pamiteplase)）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)）等が挙げられる。

【0161】

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)、パミドロロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

【0162】

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン）等が挙げられる。

【0163】

10

20

30

40

50

また、併用薬剤としては、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン）、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸）、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等も挙げられる。

【0164】

さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬（例、Y-128、VX-853、prosaptide）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627）、モノアミン取り込み阻害薬（例、トラマドル）、麻薬性鎮痛薬（例、モルヒネ）、GABA受容体作動薬（例、ギャバペンチン）、 α_2 受容体作動薬（例、クロニジン）、局所鎮痛薬（例、カプサイシン）、抗不安薬（例、ベンゾジアゼピン）、ドーパミン作動薬（例、アポモルフィン）、ミダゾラム、ケトコナゾール等も挙げられる。

10

【0165】

併用薬剤は、好ましくは、インスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ピグアナイド剤、インスリン分泌促進剤（好ましくは、スルホニルウレア剤）等である。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

20

【0166】

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤は、通常の投与量よりも低減できる。従って、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

【0167】

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば、以下に示すA1法、A2法、B法～G法、H1法、H2法、I法～N法、O1法、O2法、P法～R法、S1法、S2法、AA法～AL法、AU法およびAW法またはこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、式(I)で表される化合物の塩と同様のものが用いられる。

30

【0168】

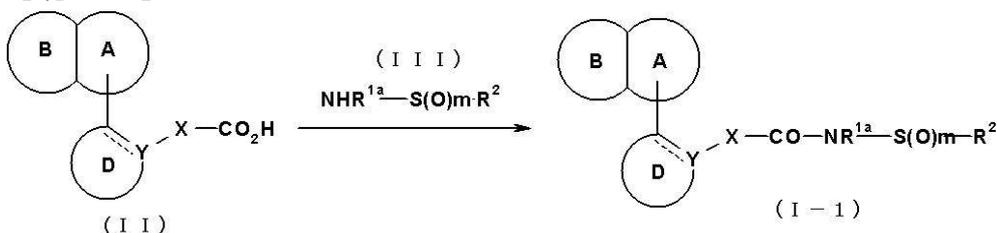
化合物(I)中、Wが $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ （各記号は前記と同意義を示す）である化合物(I-1)は、例えば、以下のA1法によって製造される。

[A1法]

【0169】

【化16】

40



【0170】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(II)を縮合反応に付すことにより、化合物(I-1)を製造する

50

ことができる。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(II)と化合物(III)とを直接縮合させる方法、または、化合物(II)の反応性誘導体と化合物(III)とを反応させる方法等を用いて行われる。ここで、化合物(II)の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド(例えば、酸クロリド、酸プロミド)、イミダゾリド、混合酸無水物(例えば、メチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物等)等が挙げられる。

化合物(II)と化合物(III)とを直接縮合させる方法は、縮合剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミドおよびその塩酸塩等のカルボジイミド系縮合試薬；シアノリン酸ジエチル、ジフェニルアジドホスファート等のリン酸系縮合試薬；2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物、N,N'-カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート等の当該分野で公知の縮合剤が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(III)の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常0.1~10モル、好ましくは0.3~3モルである。

縮合剤の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常0.1~10モル、好ましくは0.3~5モルである。

縮合剤として、カルボジイミド系縮合試薬または2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物を用いる場合、必要に応じて、適当な縮合促進剤(例えば、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミド、4-ジメチルアミノピリジン等)を用いることにより反応効率を向上させることができる。また、縮合剤として、リン酸系縮合試薬または2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物を用いる場合、通常、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン性塩基を添加することにより、反応効率を向上させることができる。

縮合促進剤および有機アミン性塩基の使用量は、それぞれ、化合物(II)1モルに対して、通常0.1~10モル、好ましくは0.3~5モルである。

反応温度は、通常、-30~100である。

反応時間は、通常、0.1~100時間である。

【0171】

化合物(II)の反応性誘導体として酸ハライドを用いる場合、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、化合物(II)とハロゲン化剤を反応させ、さらに、塩基の存在下、化合物(III)と反応させる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、酢酸エチル、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、塩化ホスホリル等が挙げられる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。

10

20

30

40

50

化合物 (I I I) の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 0 . 1 ~ 1 0 モル、好ましくは 0 . 3 ~ 3 モルである。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 0 モル、好ましくは 1 ~ 1 0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 1 ~ 2 0 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応温度は、通常、 - 3 0 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、通常、 0 . 1 ~ 3 0 時間である。

【 0 1 7 2 】

また、化合物 (I I) の反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物 (I I) とクロロ炭酸エステルとを、塩基の存在下に反応させ、さらに化合物 (I I I) と反応させる。

クロロ炭酸エステルとしては、例えば、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等が挙げられる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、N , N - ジメチルアニリン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。

化合物 (I I I) の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 0 . 1 ~ 1 0 モル、好ましくは 0 . 3 ~ 3 モルである。

クロロ炭酸エステルの使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 1 ~ 1 0 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 1 ~ 2 0 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応温度は、通常、 - 3 0 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、通常、 0 . 1 ~ 3 0 時間である。

【 0 1 7 3 】

また、化合物 (I I) の反応性誘導体としてイミダゾリドを用いる場合、化合物 (I I) と N , N ' - カルボニルジイミダゾールを反応させ、さらに塩基の存在下、化合物 (I I I) と反応させる。

塩基としては、前述の酸ハライドを用いた反応の場合と同様のものが挙げられる。

化合物 (I I I) の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 0 . 1 ~ 1 0 モル、好ましくは 0 . 3 ~ 3 モルである。

N , N ' - カルボニルジイミダゾールの使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 1 ~ 1 0 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対して、通常 1 ~ 2 0 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応温度は、通常、 - 3 0 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、通常、 0 . 1 ~ 3 0 時間である。

【 0 1 7 4 】

なお、化合物 (I I) は、例えば、後述する T 1 法 ~ T 5 法、N 法の工程 1 またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物 (I I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【 0 1 7 5 】

化合物 (I) 中、W が $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ (R^{1a} が水素原子であり他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 1 a) について、そのアルカリ金属塩 (I - 1 b) は、例えば、以下の A 2 法によって製造される。

[A 2 法]

【 0 1 7 6 】

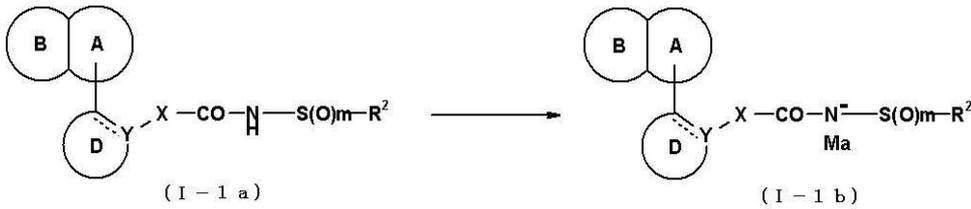
10

20

30

40

【化17】



【0177】

[式中、Maはアルカリ金属を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Maで示されるアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等が挙げられる。

10

本法では、化合物(I-1a)と塩基の反応により、化合物(I-1b)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法に従って、塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I-1a)1モルに対して、通常1~2モルである。

含水溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；ジメチルスルホキシド、アセトン等から選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、-30~150、好ましくは-10~50である。

20

反応時間は、通常、0.1~20時間である。

なお、化合物(I-1a)は、例えば、上記A1法、後述するAI法、AJ法、AL法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

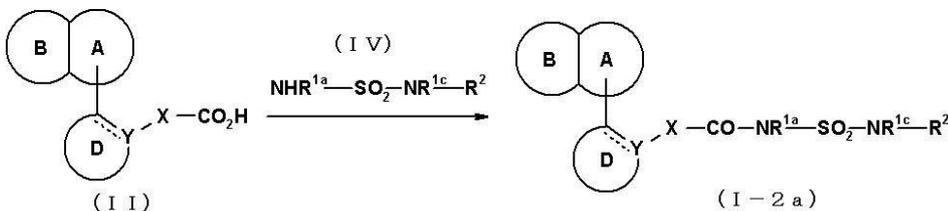
【0178】

化合物(I)中、Wが $-CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ (mが2であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-2a)は、例えば、以下のB法によって製造される。

[B法]

【0179】

【化18】



30

【0180】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(I I)と化合物(I V)とを反応させることにより、化合物(I-2a)を製造することができる。本反応は、前記A1法に記載の縮合反応と同様に行われる。

40

なお、化合物(I V)は、例えば、後述するAT法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

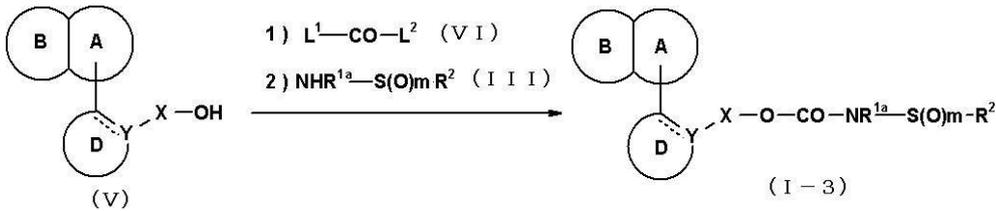
【0181】

化合物(I)中、Wが $-OCOR^{1a}S(O)_mR^2$ (各記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-3)は、例えば、以下のC法またはD法によって製造される。

[C法]

【0182】

【化19】



【0183】

[式中、L¹およびL²は、独立してそれぞれ脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

ここで、L¹またはL²で示される脱離基としては、例えば、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、イミダゾリル基、スクシンイミドオキシ基、-OSO₂R³ (R³は、C₁-₄アルキル基(好ましくは、メチル)、C₁-₄アルキル基で置換されていてもよいC₆-₁₀アリール基(好ましくは、トリル)を示す)等が挙げられる。

化合物(VI)としては、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン等が挙げられる。

本法では、化合物(V)から化合物(I-3)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(V)と化合物(VI)とを、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、-10~100で0.5~10時間反応させた後、得られる化合物と化合物(III)とを、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、さらに、-10~100で0.5~50時間反応させる方法により行われる。

本反応は、化合物(V)1モルに対して、1~5モルの塩基の存在下に行ってもよい。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。これらの塩基は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(VI)の使用量は、化合物(V)1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

化合物(III)の使用量は、化合物(V)1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

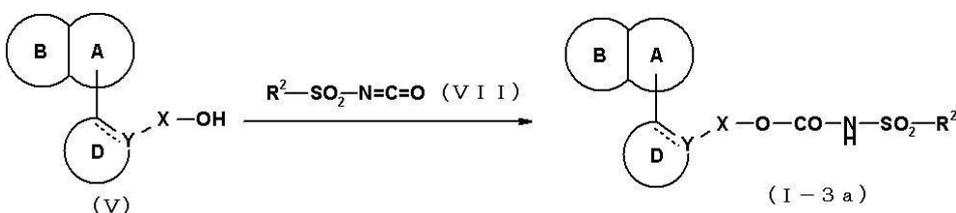
なお、化合物(V)は、例えば、後述するU1法もしくはU2法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物(VI)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0184】

[D法]

【0185】

【化20】



【0186】

10

20

30

40

50

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (V) と化合物 (V I I) とを反応させることにより、化合物 (I - 3) のうち、 R^{1a} が水素原子でありかつ m が 2 である化合物 (I - 3 a) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

本反応は、化合物 (V) 1 モルに対して、1 ~ 5 モルの塩基の存在下に行ってもよい。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N,N*-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。これらの塩基は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

10

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (V I I) の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応温度は、通常、-30 ~ 100 である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 30 時間である。

なお、化合物 (V I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

20

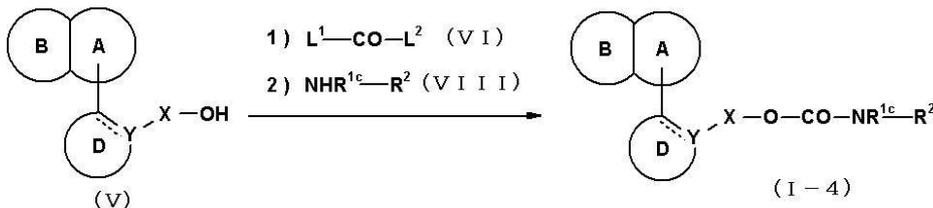
【0187】

化合物 (I) 中、 W が $-OCONR^{1c}R^2$ (各記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 4) は、例えば、以下の E 法または F 法によって製造される。

[E 法]

【0188】

【化21】



30

【0189】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (V) から化合物 (I - 4) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物 (V) と化合物 (V I) とを、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、-10 ~ 100 で 0.5 ~ 10 時間反応させた後、得られる化合物と化合物 (V I I I) とを、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、さらに、-10 ~ 100 で 0.5 ~ 30 時間反応させる方法により行われる。

本反応は、化合物 (V) 1 モルに対して、1 ~ 5 モルの塩基の存在下に行ってもよい。

40

塩基および反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、それぞれ、前記 C 法において例示したものが挙げられる。

化合物 (V I) の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

化合物 (V I I I) の使用量は、化合物 (V) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

なお、化合物 (V I I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

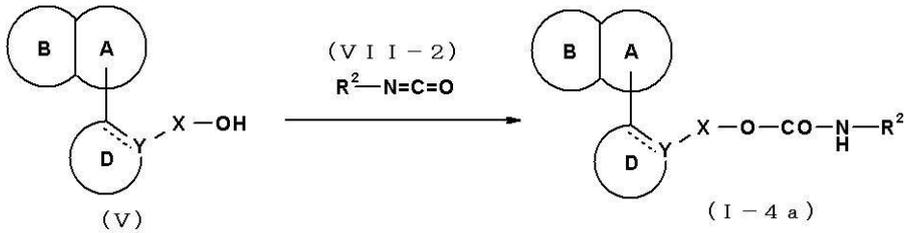
【0190】

[F 法]

【0191】

50

【化22】



【0192】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

10

本法では、化合物(V)と化合物(VII-2)とを反応させることにより、化合物(I-4)のうち、R^{1c}が水素原子である化合物(I-4a)を製造することができる。本反応は、前記D法に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(VII-2)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0193】

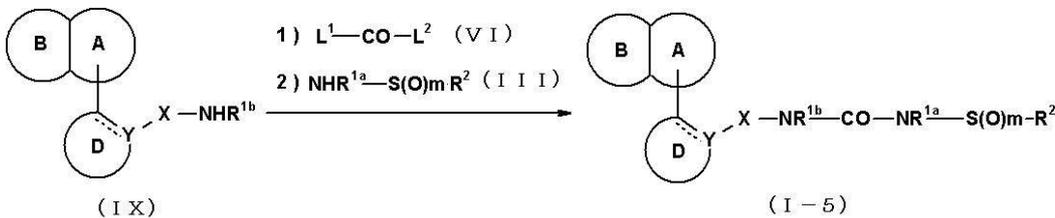
化合物(I)中、Wが-NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²(各記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-5)は、例えば、以下のG法、H1法またはH2法によって製造される。

[G法]

【0194】

20

【化23】



【0195】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

30

本法では、化合物(IX)に化合物(VI)および(III)を順次反応させることにより、化合物(I-5)を製造することができる。本反応は、前記C法に記載した反応と同様に行われる。

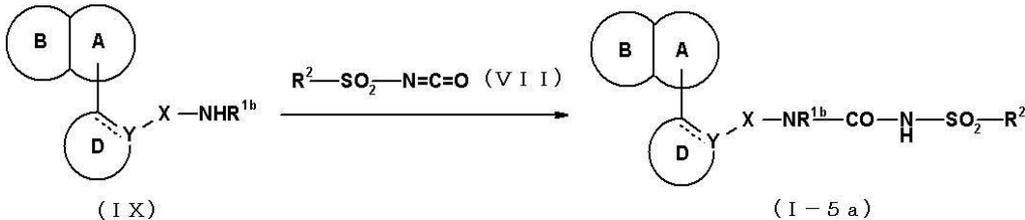
なお、化合物(IX)は、例えば、後述するV1法もしくはV2法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0196】

[H1法]

【0197】

【化24】



40

【0198】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(IX)と化合物(VII)とを反応させることにより、化合物(I-5)のうち、R^{1a}が水素原子でありかつmが2である化合物(I-5a)を製造することができる。本反応は、前記D法に記載した反応と同様に行われる。

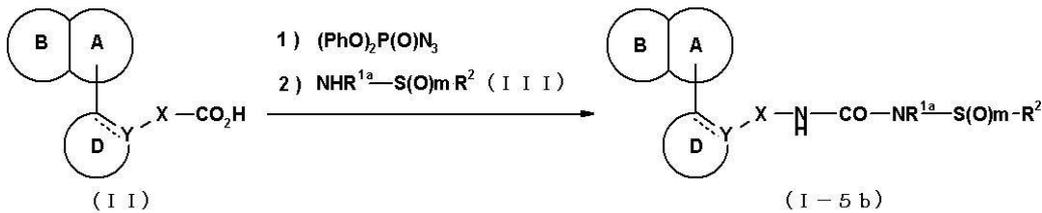
【0199】

50

[H 2 法]

【 0 2 0 0 】

【 化 2 5 】



【 0 2 0 1 】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (II) から、化合物 (I-5) のうち、 R^{1b} が水素原子である化合物 (I-5b) を製造することができる。本反応は、化合物 (II) とジフェニルアジドホスファートを、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、 $-10 \sim 40$ で $0.5 \sim 10$ 時間反応させた後、得られるアシルアジドの熱分解により生成するイソシアナートと化合物 (III) を、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、反応温度 $60 \sim 150$ で $0.5 \sim 30$ 時間反応させる方法により行われる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N,N*-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

ジフェニルアジドホスファートの使用量は、化合物 (II) 1 モルに対して、通常 $1 \sim 10$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

塩基の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対して、通常 $1 \sim 10$ モルである。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対して、通常 $1 \sim 10$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

【 0 2 0 2 】

化合物 (I) 中、 W が $-\text{OCONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1c}\text{R}^2$ (R^{1a} が水素原子であり、 m が 2 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I-6a)、および化合物 (I) 中、 W が $-\text{OCONR}^{1a}\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^{1c}\text{R}^2$ (R^{1a} が C_{1-6} アルキル基であり、 m が 2 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I-6b) は、例えば、以下の I 法によって製造される。

[I 法]

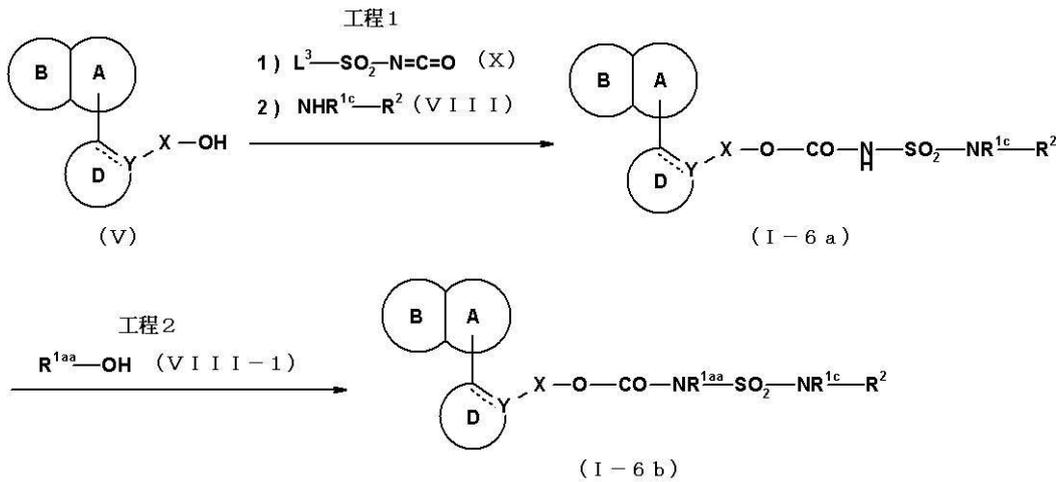
【 0 2 0 3 】

10

20

30

【化26】



10

【0204】

[式中、L³は脱離基を、R^{1aa}はC₁ - 6アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

L³で示される脱離基としては、前記L¹またはL²として例示したものが挙げられる。なかでも、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ塩素原子が好ましい。

20

【0205】

[工程1]

本工程では、化合物(V)から化合物(I-6a)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(V)と化合物(X)とを、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、-10 ~ 100 で0.5 ~ 10時間反応させた後、得られる化合物と化合物(VII I)とを、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、-10 ~ 100 で0.1 ~ 50時間反応させる方法により行われる。

本反応は、化合物(V)1モルに対して、1 ~ 10モルの塩基の存在下に行ってもよい。

化合物(X)の具体例としては、イソシアン酸クロルスルホニル等が挙げられる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。

30

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(X)の使用量は、化合物(V)1モルに対して、通常1 ~ 10モル、好ましくは1 ~ 5モルである。

40

化合物(VII I)の使用量は、化合物(V)1モルに対して、通常1 ~ 30モル、好ましくは1 ~ 10モルである。

【0206】

[工程2]

本工程では、化合物(I-6a)と化合物(VII I-1)とを反応させることにより、化合物(I-6b)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis)1頁(1981年)に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

50

有機リン化合物としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられる。

親電子剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペリジン等が挙げられる。

有機リン化合物および親電子剤の使用量は、それぞれ、化合物 (I - 6 a) 1 モルに対して、通常 1 ~ 20 モルである。

化合物 (V I I I - 1) の使用量は、化合物 (I - 6 a) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-80 \sim 150$ 、好ましくは $-10 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 50 時間である。

なお、化合物 (X) および化合物 (V I I I - 1) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

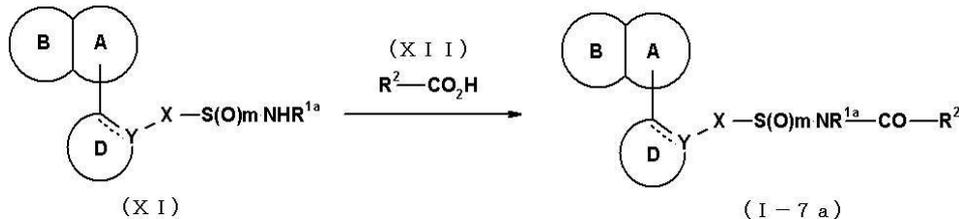
【0207】

化合物 (I) 中、W が $-S(O)_m NR^{1a} CO_n R^2$ (n が 1 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 7 a) は、例えば、以下の J 法によって製造される。

[J 法]

【0208】

【化27】



【0209】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (X I) と化合物 (X I I) とを反応させることにより、化合物 (I - 7 a) を製造することができる。本反応は、前記 A 1 法に記載した縮合反応と同様に行われる。

なお、化合物 (X I) は、例えば、後述する W 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物 (X I I) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0210】

化合物 (I) 中、W が $-S(O)_m NR^{1a} CO_n R^2$ (n が 2 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) ある化合物 (I - 7 b) は、例えば、以下の K 法または後述する A U 法によって製造される。

[K 法]

【0211】

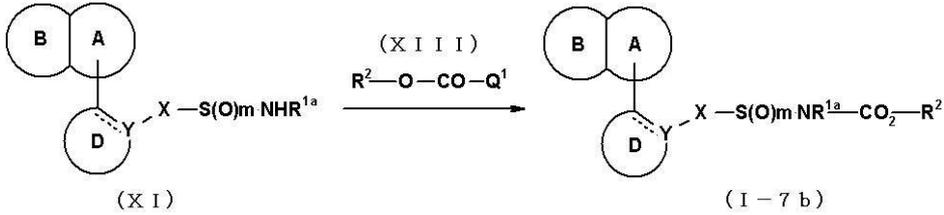
10

20

30

40

【化28】



【0212】

[式中、 Q^1 はハロゲン原子を、その他記号は前記と同意義を示す。]

Q^1 で示されるハロゲン原子は、好ましくは塩素原子である。

10

本法では、化合物(XI)と化合物(XIII)とを反応させることにより、化合物(I-7b)を製造することができる。

化合物(XIII)の使用量は、化合物(XI)1モルに対して、通常0.5~200モルである。

本反応は、前記A1法に記載した縮合反応と同様に行われる。

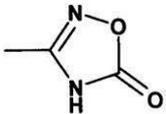
なお、化合物(XIII)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0213】

化合物(I)中、Wが

【0214】

【化29】



20

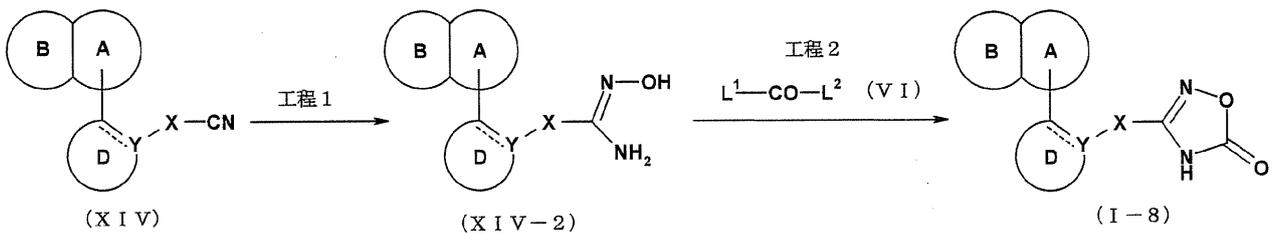
【0215】

である化合物(I-8)は、例えば、以下のL法によって製造される。

[L法]

【0216】

【化30】



30

【0217】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0218】

[工程1]

40

本工程では、化合物(XIV)とヒドロキシルアミン(または塩化ヒドロキシルアンモニウム)の反応により、化合物(XIV-2)を製造することができる。本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水

50

素類；N，N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトン等のケトン類、酢酸エチル、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

ヒドロキシルアミンの使用量は、化合物（XIV）1モルに対して、通常1～10モルである。

塩基の使用量は、化合物（XIV）1モルに対して、通常1～10モルである。

反応温度は、通常、-30～180、好ましくは-10～120である。

反応時間は、通常、0.5～30時間である。

なお、化合物（XIV）は、例えば、後述するX法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0219】

[工程2]

本工程では、化合物（XIV-2）と化合物（VI）との反応により、化合物（I-8）を製造することができる。本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物（VI）としては、例えば、N，N'-カルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン等が挙げられる。

化合物（VI）の使用量は、化合物（XIV-2）1モルに対して、通常1～50モル、好ましくは1～5モルである。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N，N - ジイソプロピルエチルアミン、N，N - ジメチルアニリン、1，8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert - ブトキシド等のアルカリ金属C₁₋₆アルコキシド等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（XIV-2）1モルに対して、通常1～50モル、好ましくは1～10モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1，2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N，N - ジメチルホルムアミド、N，N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトン等のケトン類；アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-80～150、好ましくは-10～100である。

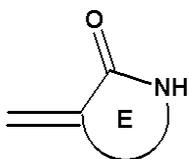
反応時間は、通常、0.5～30時間である。

【0220】

化合物（I）中、Wが式

【0221】

【化31】



【0222】

[式中、環Eは、置換されていてもよい、C - CO - NHを有する5または6員の複素環を示す。]で表される基であり、かつXが - X^{3a} - CH = (X^{3a}は前記と同意義を示す)である化合物（I-9a）、および化合物（I）中、Wが式

【0223】

10

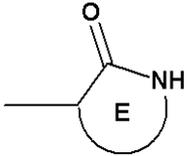
20

30

40

50

【化32】



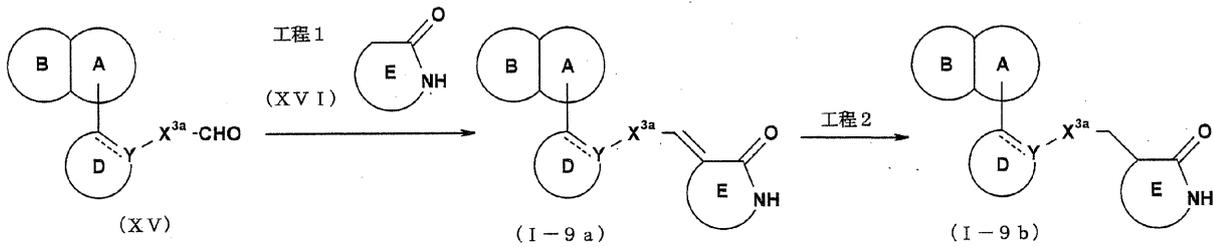
【0224】

[式中、環Eは、置換されていてもよい、C-CO-NHを有する5または6員の複素環を示す。]で表される基であり、かつXが $-X^{3a}-CH_2-$ (X^{3a} は前記と同意義を示す)である化合物(I-9b)は、例えば、以下のM法によって製造される。

[M法]

【0225】

【化33】



【0226】

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

環Eで示される「置換されていてもよい、C-CO-NHを有する5または6員の複素環」の「C-CO-NHを有する5または6員の複素環」としては、前記Wで示される「置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基」に対応する環のうち、環の構成メンバーとしてC-CO-NHを有するもの(例、2,5-ジオキソピロリン、2-オキソピロリジン、2,5-ジオキソピロリジン、2,4-ジオキソイミダゾリジン、2,6-ジオキソピペリジン、2,4-ジオキソチアゾリジン、1,1-ジオキシド-3-オキソイソチアゾリジン、2,6-ジオキソヘキサヒドロピリミジン、1,1-ジオキシド-3-オキソ-1,2-チアジナン)が挙げられる。また、環Eで示される「置換されていてもよい、C-CO-NHを有する5または6員の複素環」の置換基としては、Wで示される「置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

【0227】

[工程1]

本工程では、化合物(XV)と化合物(XVI)とを反応させることにより、化合物(I-9a)を製造することができる。本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物(XVI)の使用量は、化合物(XV)1モルに対して、通常1~10モルである。

塩基としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン、ジエチルアミン等のアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属 C_{1-6} アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(XV)1モルに対して、通常0.01~10モル、好ましくは0.05~5モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,

10

20

30

40

50

2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；N，N - ジメチルホルムアミド、N，N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0 ~ 150、好ましくは20 ~ 120 である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 50時間である。

なお、化合物(XV)は、例えば、後述するZ1法~Z3法、T4法の工程2、AO法、AQ法、AV法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物(XVI)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0228】

[工程2]

本工程では、化合物(I-9a)を水素化反応に付すことにより、化合物(I-9b)を製造することができる。本反応は、例えば、パラジウム - 炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金 - パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うことができる。

金属触媒の使用量は、化合物(I-9a)1モルに対して、通常、0.001ないし1000モル、好ましくは0.01ないし100モルである。

水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、2 - メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、tert - ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、1, 1, 2, 2 - テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル、酢酸等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0 ~ 120、好ましくは10 ~ 80 である。

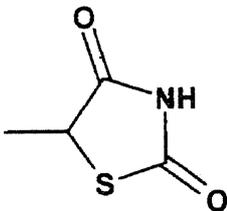
反応時間は、通常、0.5 ~ 200時間である。

【0229】

化合物(I)中、Wが

【0230】

【化34】



【0231】

であり、かつXが - CH₂CH₂ - である化合物(I-9c)は、例えば、以下のN法によって製造される。

[N法]

【0232】

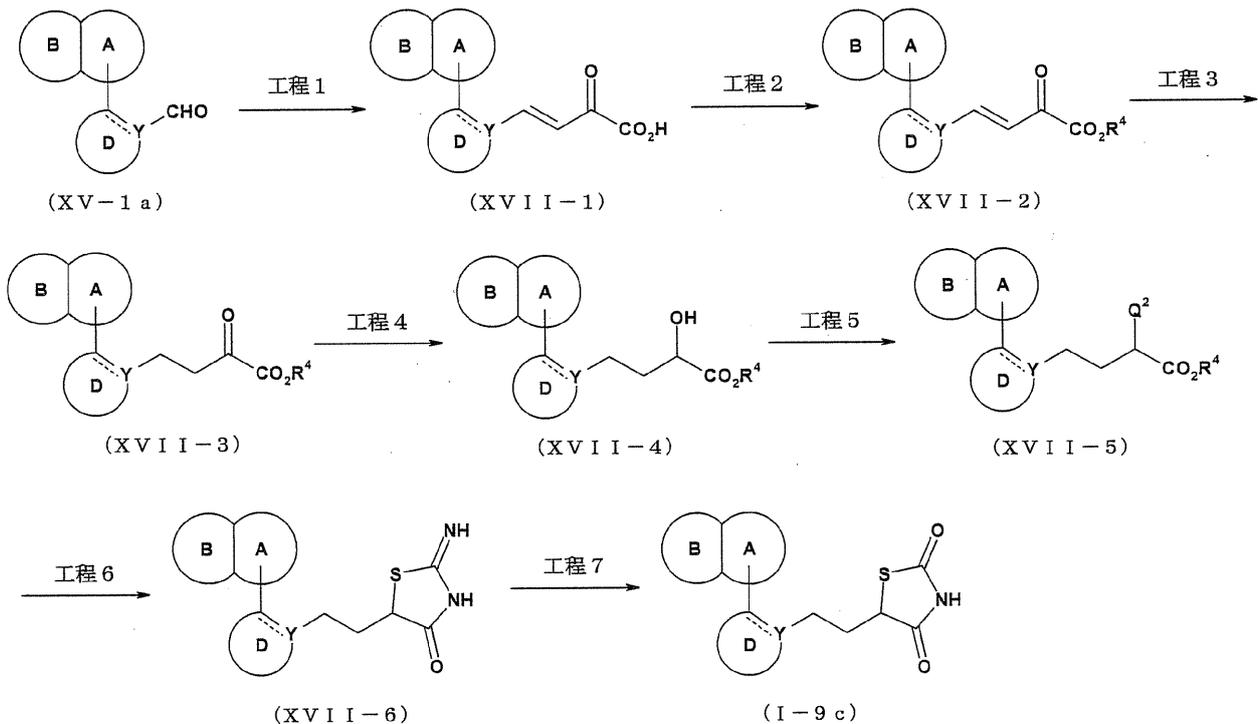
10

20

30

40

【化35】



10

20

【0233】

[式中、 R^4 は C_{1-6} アルキル基を、 Q^2 はハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル基」は、好ましくは、メチル、エチル、tert-ブチル等である。

Q^2 で示される「ハロゲン原子」は、好ましくは、塩素原子または臭素原子である。

【0234】

[工程1]

本工程では、化合物(XV-1a)とピルピン酸の反応により、化合物(XVII-1)を製造することができる。本反応は、塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

30

ピルピン酸の使用量は、化合物(XV-1a)1モルに対して、通常1~10モルである。

塩基としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン、ジエチルアミン等のアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属 C_{1-6} アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(XV-1a)1モルに対して、通常0.01~10モル、好ましくは0.05~5モルである。

含水溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類等から選ばれる1種以上の溶媒と水との混合溶媒等が挙げられる。

40

反応温度は、通常、0~150、好ましくは20~120である。

反応時間は、通常、0.5~50時間である。

なお、化合物(XV-1a)は、例えば、後述するZ1法、Z2法、AO法、AQ法、AV法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0235】

[工程2]

本工程では、化合物(XVII-1)をエステル化反応に付すことにより、化合物(XVII-2)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物(XVII-1)または化合物(XVII-1)の反応性誘導体と、アルコールを反応させる方法等により行われる。ここで、化合物(XVII-1)の反応性誘導体としては、例え

50

ば、酸ハライド（例、酸クロリド、酸プロミド）、イミダゾリド、混合酸無水物（例えば、メチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物等）等が挙げられる。

化合物（XVII-1）とアルコールを反応させる方法は、酸の存在下で行われる。

アルコールとしては、メタノール、エタノール等が挙げられる。

アルコールは、大過剰量を反応溶媒として用いる。

酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸類等が挙げられる。

酸の使用量は、化合物（XVII-1）1モルに対して、通常0.05～1000モルである。

反応温度は、通常、0～200、好ましくは20～120である。

反応時間は、通常、0.1～200時間である。

10

なお、化合物（XVII-1）の反応性誘導体を用いる方法は、例えば、前記A1法における化合物（II）の反応性誘導体を用いる方法またはこれに準ずる方法により製造される。

【0236】

[工程3]

本工程では、化合物（XVII-2）を水素化反応に付すことにより、化合物（XVII-3）を製造することができる。本反応は、前記M法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

【0237】

[工程4]

本法では、化合物（XVII-3）を還元反応に付すことにより、化合物（XVII-4）を製造することができる。本反応は、通常、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

20

還元剤としては、例えば、水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物等が挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物（XVII-3）1モルに対して、通常0.5～20モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

反応温度は、通常、-30～150、好ましくは-10～100である。

反応時間は、通常、0.1～100時間である。

40

【0238】

[工程5]

本工程では、化合物（XVII-4）をハロゲン化反応に付すことにより、化合物（XVII-5）を製造することができる。本反応は、ハロゲン化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル、塩化ホスホリル、三塩化リン、三臭化リン等が挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物（XVII-4）1モルに対して、通常1～20モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の

50

芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-30～150、好ましくは-10～100である。

反応時間は、通常、0.1～50時間である。

【0239】

[工程6]

本工程では、化合物(XVII-5)とチオ尿素の反応により、化合物(XVII-6)を製造することができる。本反応は、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムの存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを化合物(XVII-5)1モルに対して、1～1.5モル添加することにより、反応効率を向上させることができる。

チオ尿素の使用量は、化合物(XVII-5)1モルに対して、通常1～10モルである。

酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウムの使用量は、化合物(XVII-5)1モルに対して、通常1～10モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0～180、好ましくは50～150である。

反応時間は、通常、0.5～100時間である。

【0240】

[工程7]

本工程では、化合物(XVII-6)を加水分解反応に付すことにより、化合物(I-9c)を製造することができる。本反応は、酸の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸類等が挙げられる。

酸の使用量は、化合物(XVII-6)1モルに対して、通常0.01～1000モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、20～150、好ましくは50～120である。

反応時間は、通常、0.5～50時間である。

【0241】

化合物(I)中、Wが-ONR^{1a}CONR^{1c}R²(各記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-10)は、例えば、以下のO1法またはO2法によって製造される。

[O1法]

【0242】

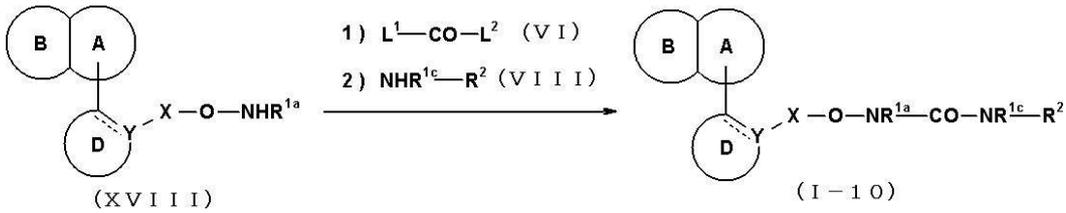
10

20

30

40

【化36】



【0243】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XVIIII) に化合物 (VI) および (VIIII) を順次反応させることにより、化合物 (I-10) を製造することができる。本反応は、前記E法に記載した反応と同様に行われる。

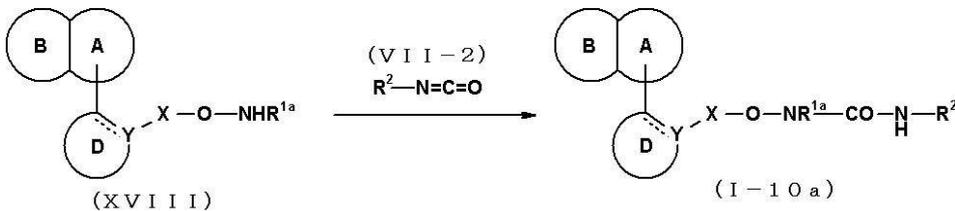
なお、化合物 (XVIIII) は、例えば、後述するY法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0244】

[O2法]

【0245】

【化37】



【0246】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XVIIII) と化合物 (VIIII-2) とを反応させることにより、化合物 (I-10) のうち、R^{1c} が水素原子である化合物 (I-10a) を製造することができる。本反応は、前記D法に記載した反応と同様に行われる。

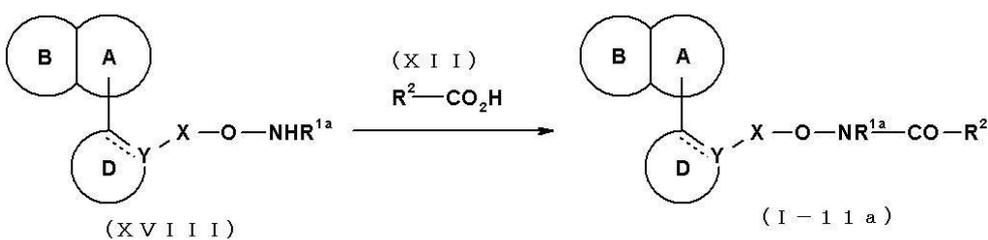
【0247】

化合物 (I) 中、W が $-\text{ONR}^{1a}\text{CO}_n\text{R}^2$ (n が 1 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I-11a) は、例えば、以下のP法によって製造される。

[P法]

【0248】

【化38】



【0249】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XVIIII) と化合物 (XII) とを反応させることにより、化合物 (I-11a) を製造することができる。本反応は、前記A1法における縮合反応と同様に行われる。

【0250】

化合物 (I) 中、W が $-\text{ONR}^{1a}\text{CO}_n\text{R}^2$ (n が 2 であり、かつ他の記号は前記と

10

20

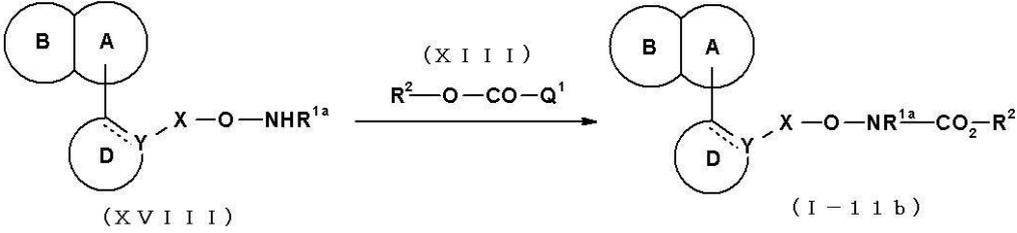
30

40

50

同意義を示す)である化合物(I-11b)は、例えば、以下のQ法によって製造される。

[Q法]
【0251】
【化39】



10

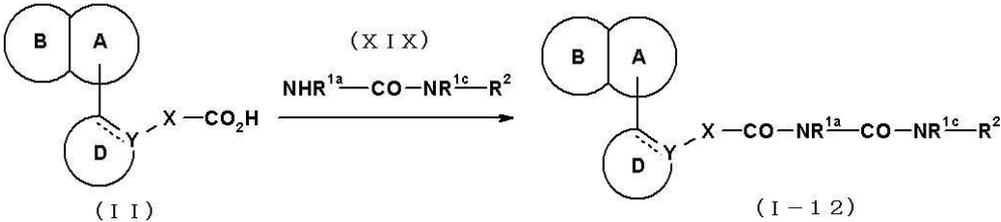
【0252】
[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(XVII I)と化合物(XIII)とを反応させることにより、化合物(I-11b)を製造することができる。本反応は、前記A1法における縮合反応と同様に行われる。

【0253】
化合物(I)中、Wが-CONR^{1a}CONR^{1c}R²(各記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-12)は、例えば、以下のR法によって製造される。

20

[R法]
【0254】
【化40】



30

【0255】
[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(II)と化合物(XIX)とを反応させることにより、化合物(I-12)を製造することができる。本反応は、前記A1法における縮合反応と同様に行われる。

なお、化合物(XIX)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0256】
化合物(I)中、Wが式
【0257】
【化41】

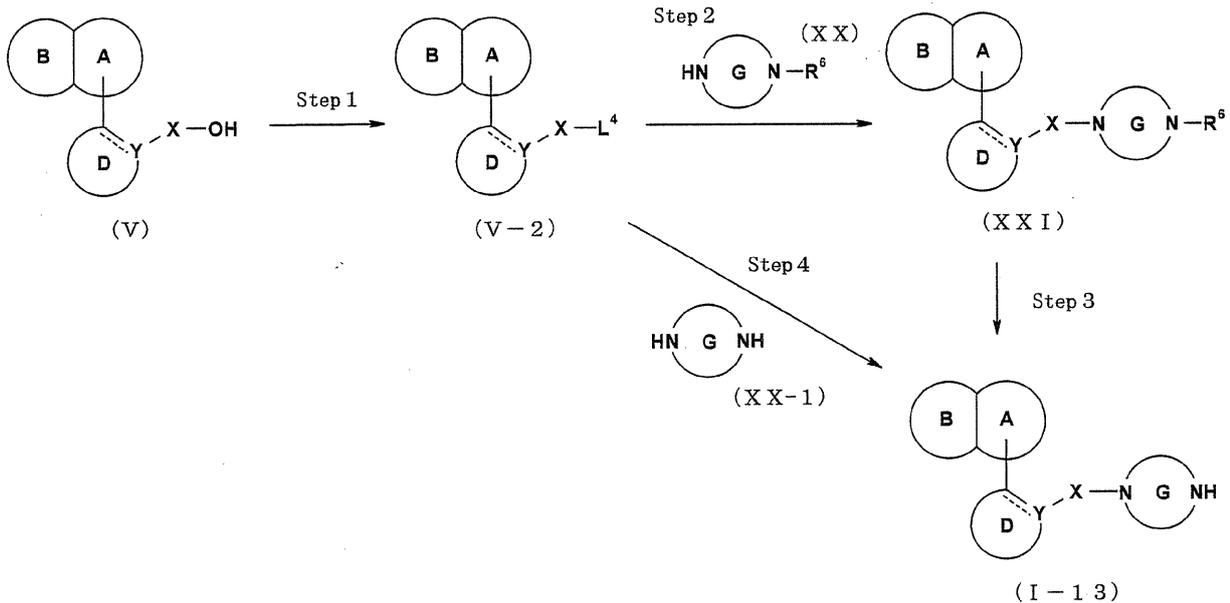
40



【0258】
[式中、環Gは、置換されていてもよい、NHを有しかつ該NHの他に少なくとも1つの窒素原子を含む5または6員の複素環を示す]で表される基である化合物(I-13)は、例えば、以下のS1法によって製造される。

[S1法]
【0259】

【化 4 2】



10

【0260】

[式中、L⁴は脱離基を、R⁶は窒素原子の保護基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

20

環Gで示される「置換されていてもよい、NHを有しかつ該NHの他に少なくとも1つの窒素原子を含む5または6員の複素環」の「NHを有しかつ該NHの他に少なくとも1つの窒素原子を含む5または6員の複素環」としては、前記Wで示される「置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基」の「NHを有する5または6員の複素環基」に対応する環のうち、環の構成メンバーとして「NH」の他に少なくとも1つの窒素原子を含むもの(例、イミダゾリジン、2-オキソイミダゾリジン、2,4-ジオキソイミダゾリジン、テトラヒドロピリミジン、2,6-ジオキソヘキサヒドロピリミジン、1,1-ジオキソド-3-オキソチアジアゾリジン、2-オキソペラジン)が挙げられる。また、該環Gの置換基としては、Wで示される「置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

30

L⁴で示される「脱離基」としては、ハロゲン原子、-OSO₂R³(R³は前記と同意義を示す)等が挙げられる。

R⁶で示される「窒素原子の保護基」としては、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、tert-ブトキシカルボニル)、C₇₋₁₃アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル)、tert-ブチル、ベンジル、置換ベンジル(例、4-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル)等が挙げられる。

【0261】

[工程1]

本工程では、化合物(V)をスルホニル化反応またはハロゲン化反応に付すことにより、化合物(V-2)を製造することができる。

40

化合物(V)のスルホニル化反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、スルホニルハライドを用いて行われる。

スルホニルハライドは、好ましくはメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等である。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属C₁₋₆アルコキシドが挙げられる。

50

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

スルホニルハライドの使用量は、化合物(V)1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

塩基の使用量は、化合物(V)1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

反応温度は、通常、-30~150、好ましくは-10~100である。

反応時間は、通常、0.1~50時間である。

化合物(V)のハロゲン化反応は、前記N法の工程5に記載した反応と同様に行われる。

【0262】

[工程2]

本工程では、化合物(V-2)と化合物(XX)とを反応させることにより、化合物(XXI)を製造することができる。本反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等のアルカリ金属C₁₋₆アルコキシドが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(XX)の使用量は、化合物(V-2)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~10モルである。

塩基の使用量は、化合物(V-2)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~10モルである。

反応温度は、通常、-30~180、好ましくは-10~120である。

反応時間は、通常、0.5~100時間である。

なお、化合物(XX)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0263】

[工程3]

本工程では、化合物(XXI)を脱保護反応に付すことにより、化合物(I-13)を製造することができる。

R⁶が*tert*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブチル、4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルである場合、酸の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類；トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機酸類；塩化水素をメタノール、酢酸エチル等に溶解させた塩化水素-メタノール溶液、塩化水素-酢酸エチル溶液等が挙げられる。

10

20

30

40

50

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；酢酸エチル、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸の使用量は、化合物(X X I) 1モルに対して、通常0.01~1000モル、好ましくは0.1~100モルである。

反応温度は、通常、-80~150、好ましくは-10~100である。

反応時間は、通常、0.1~30時間である。

R⁶がベンジルオキシカルボニルまたはベンジルである場合、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うことができる。

金属触媒の使用量は、化合物(X X I) 1モルに対して、通常、0.001ないし1000モル、好ましくは0.01ないし100モルである。

水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル、酢酸等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0~120、好ましくは10~80である。

反応時間は、通常、0.5~100時間である。

【0264】

[工程4]

本工程では、化合物(V-2)と化合物(X X-1)を反応させることにより、化合物(I-13)を製造することができる。本反応は、前記同法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(X X-1)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

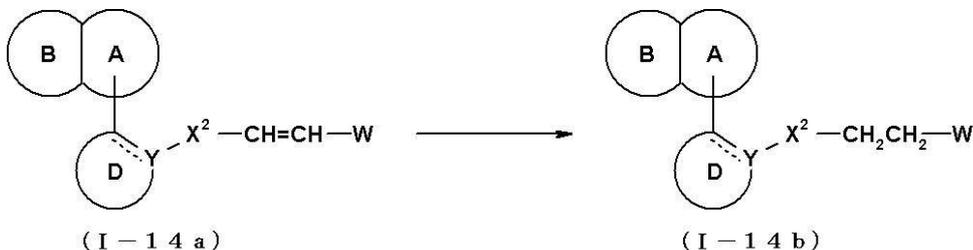
【0265】

化合物(I)中、Xが-X²-CH₂CH₂- (X²は、結合手または直鎖C₁₋₂アルキレンを示す)である化合物(I-14b)は、例えば、以下のS2法によって製造される。

[S2法]

【0266】

【化43】



【0267】

10

20

30

40

50

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I - 1 4 a) を水素化反応に付すことにより、化合物 (I - 1 4 b) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に行われる。

【 0 2 6 8 】

なお、化合物 (I - 1 4 a) は、例えば、前記 A 1 法、B 法、J 法、K 法、L 法、R 法、後述の A A 法 ~ A C 法、A F 法 ~ A L 法もしくは A U 法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

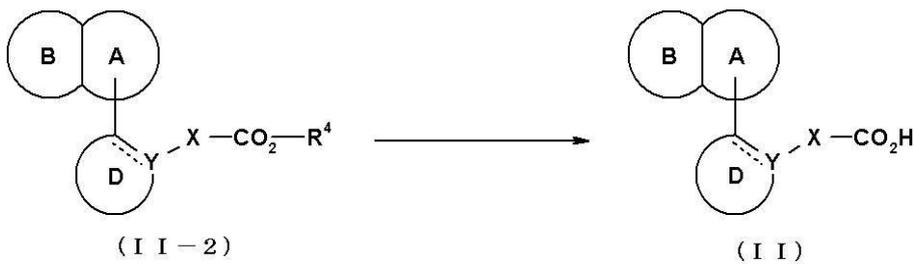
【 0 2 6 9 】

前記 A 1 法、B 法、H 2 法および R 法で原料化合物として用いられる化合物 (I I) は、例えば、以下の T 1 法 ~ T 5 法によって製造される。

[T 1 法]

【 0 2 7 0 】

【 化 4 4 】



【 0 2 7 1 】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I I - 2) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (I I) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法に従って、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸類；塩化水素をメタノール、酢酸エチル等に溶解させた塩化水素 - メタノール溶液、塩化水素 - 酢酸エチル溶液等；トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属 C₁ - 6 アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。

酸または塩基の使用量は、通常、化合物 (I I - 2) 1 モルに対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物 (I I - 2) 1 モルに対して、2 ~ 1 0 0 モル、塩基の使用量は、化合物 (I I - 2) 1 モルに対して、1 ~ 1 0 モルである。

含水溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトン等から選ばれる 1 種以上の溶媒と水との混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常、- 3 0 ~ 1 5 0 °C、好ましくは - 1 0 ~ 1 0 0 °C である。

反応時間は、通常、0 . 1 ~ 5 0 時間である。

なお、化合物 (I I - 2) は、例えば、前記 N 法の工程 3 ~ 工程 5、後述する T 2 法の工程 1 もしくは工程 2、A M 法、A N 法、A P 法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【 0 2 7 2 】

化合物 (I I) について、X が - X² - C H = C R⁵ - (R⁵ は後述のとおり、X² は前記と同意義を示す) である化合物 (I I - 1 a)、および X が - X² - C H₂ C H R⁵ - (R⁵ は後述のとおり、X² は前記と同意義を示す) である化合物 (I I - 1 b) は、例えば、以下の T 2 法によって製造される。

[T 2 法]

【 0 2 7 3 】

10

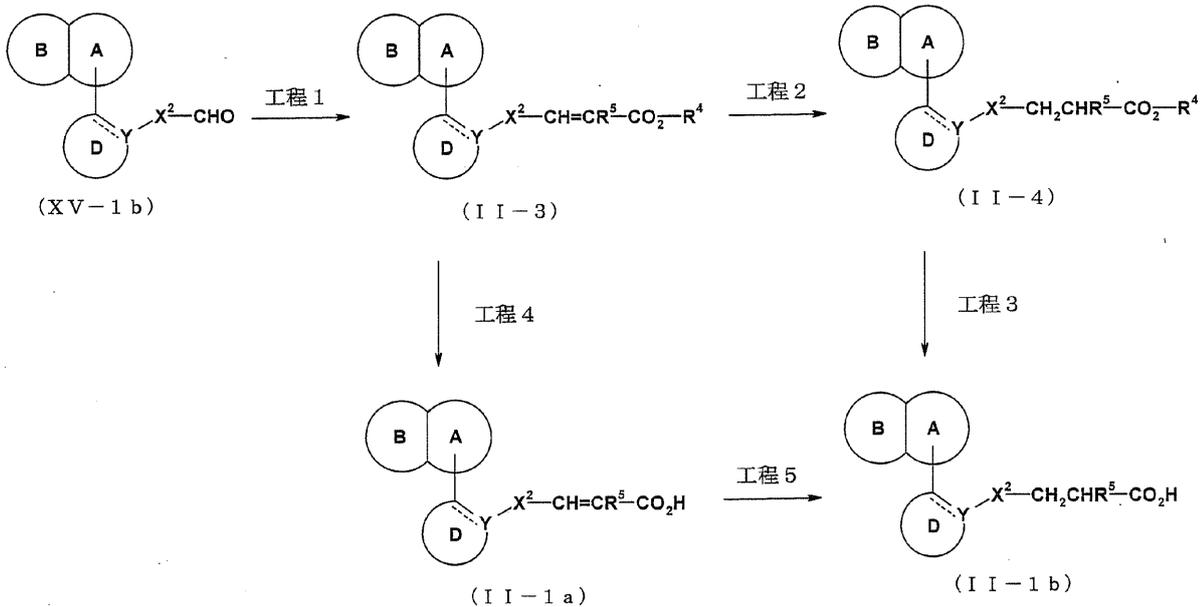
20

30

40

50

【化 4 5】



10

【0274】

[式中、 R^5 は C_{1-3} アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

【0275】

20

[工程 1]

本工程では、化合物 (XV-1b) を増炭反応に付すことにより、化合物 (II-3) を製造することができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下、有機リン試薬を用いて行われる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシド等のアルカリ金属 C_{1-6} アルコキシドが挙げられる。

30

有機リン試薬としては、例えば、エチル (ジエトキシホスホリル) アセタート、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) プロパノアート、tert - ブチル (ジエトキシホスホリル) アセタート等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

40

塩基の使用量は、化合物 (XV-1b) 1 モルに対して、通常 1 ~ 20 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

有機リン試薬の使用量は、化合物 (XV-1b) 1 モルに対して、通常 1 ~ 20 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応温度は、通常、 $-80 \sim 150$ 、好ましくは $-10 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、0.1 ~ 30 時間である。

なお、化合物 (XV-1b) は、例えば、後述する T4 法の工程 2、Z1 法 ~ Z3 法、AO 法、AQ 法、AV 法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0276】

50

[工程 2]

本工程では、化合物 (I I - 3) を水素化反応に付すことにより、化合物 (I I - 4) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に行われる。

【 0 2 7 7 】

[工程 3]

本工程では、化合物 (I I - 4) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (I I - 1 b) を製造することができる。本反応は、前記 T 1 法に記載した反応と同様に行われる。

【 0 2 7 8 】

[工程 4]

本工程では、化合物 (I I - 3) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (I I - 1 a) を製造することができる。本反応は、前記 T 1 法に記載した反応と同様に行われる。

【 0 2 7 9 】

[工程 5]

本工程では、化合物 (I I - 1 a) を水素化反応に付すことにより、化合物 (I I - 1 b) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に行われる。

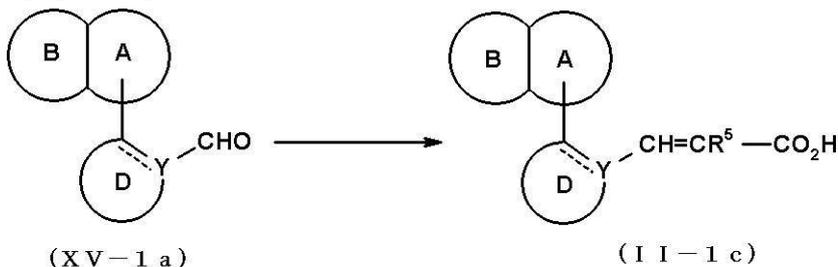
【 0 2 8 0 】

化合物 (I I) について、X が $-CH=CR^{5a}-$ (R^{5a} は、水素原子または C_{1-3} アルキル基を示す) である化合物 (I I - 1 c) は、例えば、以下の T 3 法によって製造される。

[T 3 法]

【 0 2 8 1 】

【 化 4 6 】



【 0 2 8 2 】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (X V - 1 a) を増炭反応に付すことにより、(I I - 1 c) を製造することができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、塩基の存在下、マロン酸または置換マロン酸を用いて行われる。

置換マロン酸としては、メチルマロン酸、エチルマロン酸、プロピルマロン酸等が挙げられる。

マロン酸または置換マロン酸の使用量は、化合物 (X V - 1 a) 1 モルに対して、通常 1 ~ 5 0 モル、好ましくは 1 ~ 2 0 モルである。

塩基としては、例えば、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン、ジエチルアミン等のアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属 C_{1-6} アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (X V - 1 a) 1 モルに対して、通常 0 . 1 ~ 5 0 モル、好ましくは 1 ~ 2 0 モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、2 - メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、t e r t - ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭

10

20

30

40

50

化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0～200、好ましくは20～150である。

反応時間は、通常、0.5～100時間である。

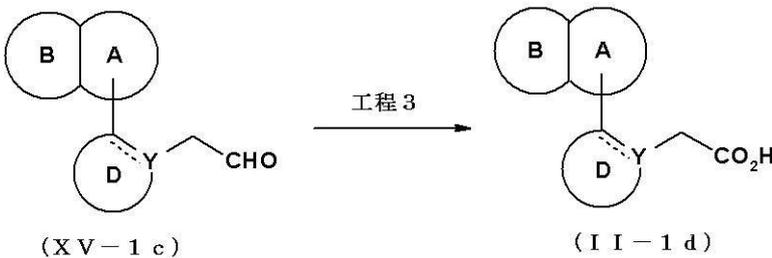
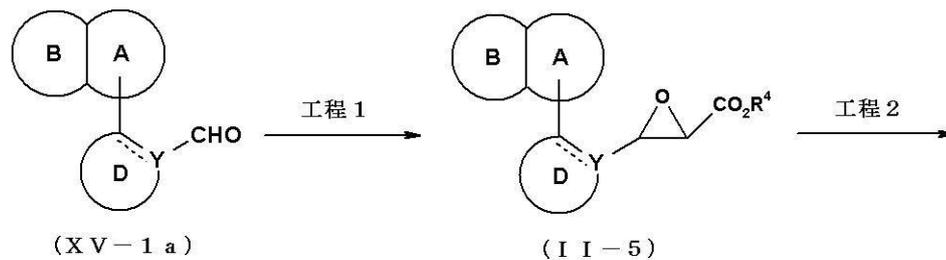
【0283】

化合物(II)について、Xがメチレンである化合物(II-1d)は、例えば、以下のT4法によって製造される。

[T4法]

【0284】

【化47】



【0285】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0286】

[工程1]

本工程では、化合物(XV-1a)とハロ酢酸エステルとの反応により、化合物(II-5)を製造することができる。本反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ハロ酢酸エステルとしては、ブromo酢酸エチル、クロロ酢酸エチル等が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等のアルカリ金属C₁₋₆アルコキシドが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブチルアル

コール等のアルコール類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

ハロ酢酸エステルの使用量は、化合物 (X V - 1 a) 1 モルに対して、通常 1 ~ 50 モル、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (X V - 1 a) 1 モルに対して、通常 1 ~ 30 モル、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

反応温度は、通常、 $-80 \sim 150$ 、好ましくは $-20 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 20 時間である。

【0287】

[工程2]

本工程では、化合物 (I I - 5) を加水分解反応に付し、さらに得られるカルボン酸を酸の存在下、脱炭酸反応に付すことにより、化合物 (X V - 1 c) を製造することができる。

化合物 (I I - 5) の加水分解反応は、前記 T 1 法に記載した反応と同様に行われる。

化合物 (I I - 5) の加水分解反応により得られたカルボン酸の脱炭酸反応は、酸の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、前記 T 1 法の加水分解反応において用いた含水溶媒と同様のものが挙げられる。

酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸類；酢酸等の有機酸等が挙げられる。

酸の使用量は、化合物 (I I - 5) 1 モルに対して、通常 0.01 ~ 1000 モルである。

反応温度は、通常、 $-30 \sim 150$ 、好ましくは $-10 \sim 100$ である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 30 時間である。

【0288】

[工程3]

本工程では、化合物 (X V - 1 c) を酸化反応に付すことにより、化合物 (I I - 1 d) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法に従って、例えば、リン酸二水素ナトリウム、亜塩素酸ナトリウムおよび 2 - メチル - 2 - ブテンを用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、tert - ブチルアルコールと水の混合溶媒；tert - ブチルアルコールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒等が挙げられる。

リン酸二水素ナトリウム、亜塩素酸ナトリウムおよび 2 - メチル - 2 - ブテンの使用量は、それぞれ、化合物 (X V - 1 c) 1 モルに対して、通常 1 ~ 50 モル、好ましくは 1 ~ 20 モルである。

反応温度は、通常、 $-30 \sim 150$ 、好ましくは $-10 \sim 80$ である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 30 時間である。

【0289】

化合物 (I I) について、X が $-X^{1a} - O - CH_2 -$ (X^{1a} は前記と同意義を示す) である化合物 (I I - 1 e) は、例えば、以下の T 5 法によって製造される。

[T5法]

【0290】

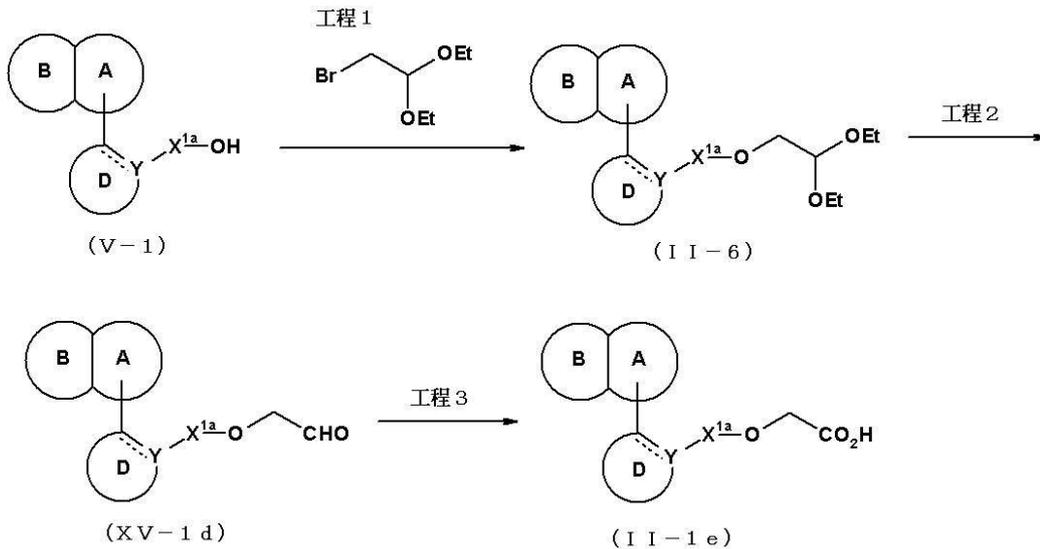
10

20

30

40

【化 4 8】



10

【 0 2 9 1】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【 0 2 9 2】

[工程 1]

20

本工程では、化合物 (V - 1) と 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタンの反応により、化合物 (II - 6) を製造することができる。本反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミン、N , N - ジメチルアニリン、1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシド等のアルカリ金属 C₁ - 6 アルコキシドが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1 , 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタンの使用量は、化合物 (V - 1) 1 モルに対して、通常 1 ~ 20 モル、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (V - 1) 1 モルに対して、通常 1 ~ 20 モル、好ましくは 1 ~ 10 モルである。

40

反応温度は、通常、 - 30 ~ 150 、好ましくは - 10 ~ 100 である。

反応時間は、通常、 0 . 5 ~ 100 時間である。

なお、化合物 (V - 1) は、例えば、後述する U 1 法もしくは U 2 法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【 0 2 9 3】

[工程 2]

本工程では、化合物 (II - 6) を脱アセタール化反応に付すことにより、化合物 (XV - 1 d) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法に従って、酸の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類；トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホ

50

ン酸等の有機酸類；塩化水素をメタノール、酢酸エチル等に溶解させた塩化水素 - メタノール溶液、塩化水素 - 酢酸エチル溶液等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；酢酸エチル、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸の使用量は、化合物 (II-6) 1モルに対して、通常0.01~1000モルである。

反応温度は、通常、-30~150、好ましくは-10~100である。

10

反応時間は、通常、0.1~20時間である。

【0294】

[工程3]

本工程では、化合物 (XV-1d) を酸化反応に付すことにより、化合物 (II-1e) を製造することができる。本反応は、前記T4法の工程3に記載した反応と同様に行われる。

【0295】

前記C法、D法、E法、F法、I法およびS1法、また後述のY法で原料化合物として用いられる化合物 (V)、前記T5法で原料化合物として用いられる化合物 (V-1)、および後述のZ3法で原料化合物として用いられる化合物 (V-1a) は、例えば、以下のU1法またはU2法によって製造される。

20

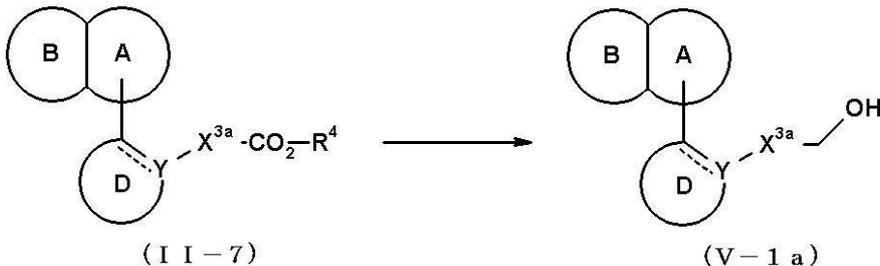
【0296】

化合物 (V) について、Xが $-X^{3a}-CH_2-$ (X^{3a} は前記と同意義を示す) である化合物 (V-1a) は、例えば、以下のU1法またはU2法によって製造される。

[U1法]

【0297】

【化49】



30

【0298】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (II-7) を還元反応に付すことにより、化合物 (V-1a) を製造することができる。本反応は、前記N法の工程4に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物 (II-7) は、例えば、前述のT2法の工程1もしくは工程2、後述するAM法、AN法、AP法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

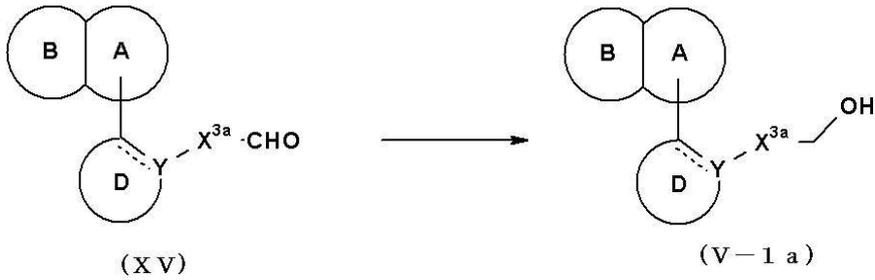
40

【0299】

[U2法]

【0300】

【化50】



【0301】

10

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XV) を還元反応に付すことにより、化合物 (V-1a) を製造することができる。本反応は、前記N法の工程4に記載した反応と同様に行われる。

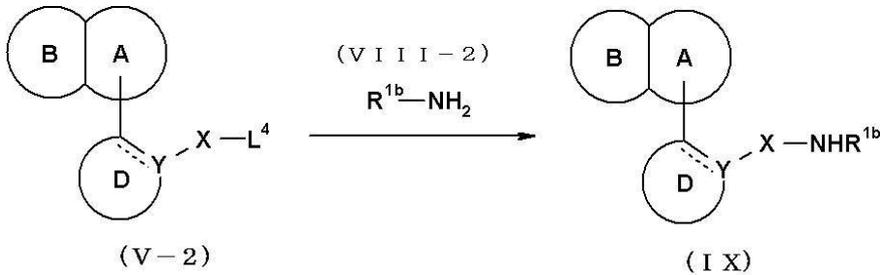
【0302】

前記G法およびH1法で原料化合物として用いられる化合物 (IX) は、例えば、以下のV1法またはV2法によって製造される。

[V1法]

【0303】

【化51】



20

【0304】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (V-2) と化合物 (VIII-2) とを反応させることにより、化合物 (IX) を製造することができる。本反応は、前記S1法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

30

なお、化合物 (VIII-2) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

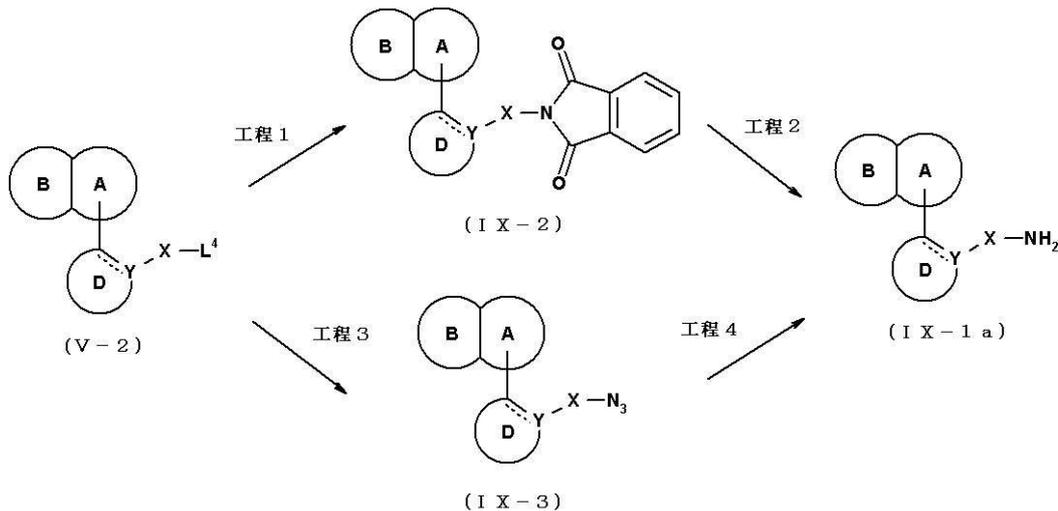
【0305】

化合物 (IX) について、R^{1b} が水素原子である化合物 (IX-1a) は、例えば、以下のV2法によって製造される。

[V2法]

【0306】

【化52】



10

【0307】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0308】

[工程 1]

本工程では、化合物 (V - 2) とフタルイミドカリウムを反応させることにより、化合物 (I X - 2) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

20

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

フタルイミドカリウムの使用量は、化合物 (V - 2) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

30

反応温度は、通常、-30 ~ 150、好ましくは -10 ~ 100 である。

反応時間は、通常、0.5 ~ 50 時間である。

【0309】

[工程 2]

本工程では、化合物 (I X - 2) を酸または塩基を用いた加水分解反応に付すことにより、化合物 (I X - 1 a) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、硫酸等の鉱酸類が挙げられ、塩基としては、例えば、ヒドラジン水和物が挙げられる。なかでも、ヒドラジン水和物が好ましい。

40

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸または塩基の使用量は、化合物 (I X - 2) 1 モルに対して、通常 1 ~ 100 モルである。

反応温度は、通常、-10 ~ 150、好ましくは 10 ~ 100 である。

50

反応時間は、通常、0.5～50時間である。

【0310】

[工程3]

本工程では、化合物(V-2)とアジド化合物を反応させることにより、化合物(IX-3)を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

アジド化合物としては、アジ化ナトリウム等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

10

アジド化合物の使用量は、化合物(V-2)1モルに対して、通常1～10モル、好ましくは1～5モルである。

反応温度は、通常、-10～150、好ましくは0～100である。

反応時間は、通常、0.1～30時間である。

【0311】

[工程4]

20

本工程では、化合物(IX-3)を還元反応に付すことにより、化合物(IX-1a)を製造することができる。本反応は、前記M法の工程2または前記N法の工程4に記載した反応と同様に行われる。

【0312】

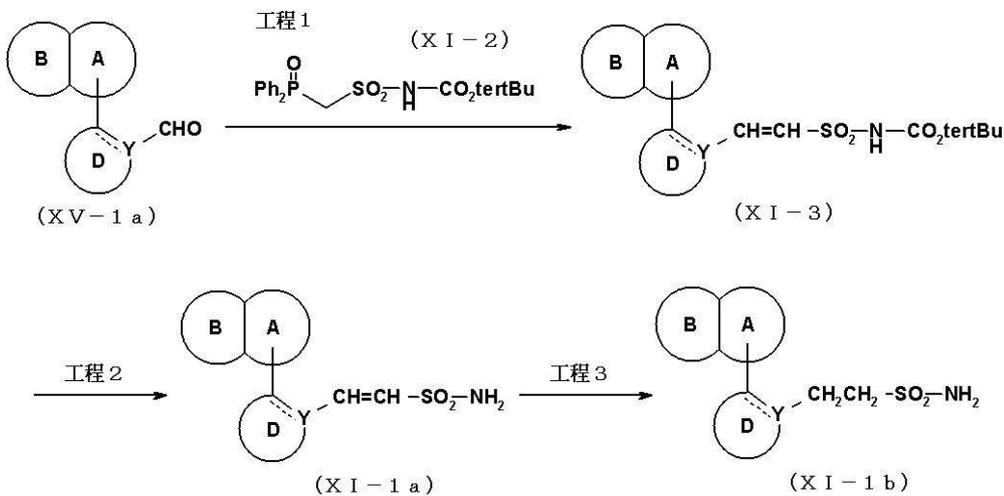
前記J法およびK法で原料化合物として用いられる化合物(XI)について、R^{1a}が水素原子であり、mが2であり、かつXが-CH=CH-である化合物(XI-1a)、およびR^{1a}が水素原子であり、mが2であり、かつXが-CH₂CH₂-である化合物(XI-1b)は、例えば、以下のW法によって製造される。

[W法]

【0313】

30

【化53】



40

【0314】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0315】

[工程1]

本工程では、化合物(XV-1a)と化合物(XI-2)とを反応させることにより、化合物(XI-3)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法(例えば、シン

50

セシス (Synthesis) 2321 頁 (2003 年) に記載の方法、前記 T2 法の工程 1 あるいはこれらに準じた方法等) により行われる。

なお、化合物 (XI-2) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0316】

[工程 2]

本工程では、化合物 (XI-3) を脱保護反応に付すことにより、化合物 (XI-1a) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法に従って、酸の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類；トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類；塩化水素をメタノール、酢酸エチル等の溶液に溶解させた塩化水素 - メタノール、塩化水素 - 酢酸エチル等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；酢酸エチル、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸の使用量は、化合物 (XI-3) 1 モルに対して、通常 0.01 ~ 1000 モルである。

反応温度は、通常、-80 ~ 150、好ましくは -10 ~ 100 である。

反応時間は、通常、0.1 ~ 30 時間である。

【0317】

[工程 3]

本工程では、化合物 (XI-1a) を水素化反応に付すことにより、化合物 (XI-1b) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に行われる。

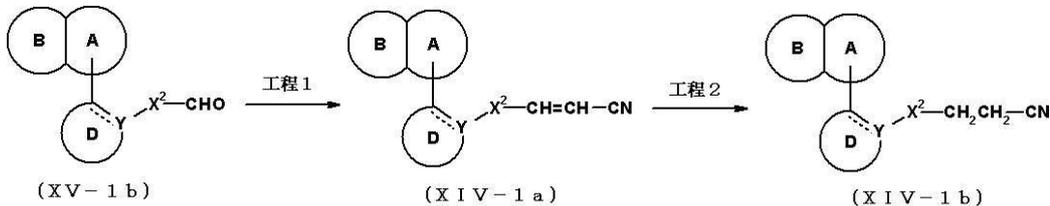
【0318】

前記 L 法で原料化合物として用いられる化合物 (XIV) について、X が $-X^2-CH=CH-CN$ (X² は前記と同意義を示す) である化合物 (XIV-1a)、および X が $-X^2-CH_2CH_2-CN$ (X² は前記と同意義を示す) である化合物 (XIV-1b) は、例えば、以下の X 法によって製造される。

[X 法]

【0319】

【化 5 4】



【0320】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0321】

[工程 1]

本工程では、化合物 (XV-1b) とジエチル (シアノメチル) ホスホナートの反応により、化合物 (XIV-1a) を製造することができる。本反応は、前記 T2 法の工程 1 に記載した反応と同様に行われる。

【0322】

[工程 2]

本工程では、化合物 (XIV-1a) を水素化反応に付すことにより、化合物 (XIV-1b) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に

行われる。

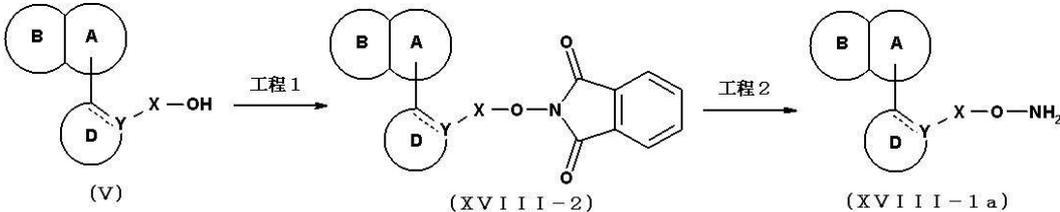
【0323】

前記O1法、O2法、P法およびQ法で原料化合物として用いられる化合物(XVII I I)について、R^{1 a}が水素原子である化合物(XVII I I - 1 a)は、例えば、以下のY法によって製造される。

[Y法]

【0324】

【化55】



10

【0325】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0326】

[工程1]

本工程では、化合物(V)とN-ヒドロキシフタルイミドとの反応により、化合物(XVII I I - 2)を製造することができる。本反応は、前記I法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

20

【0327】

[工程2]

本工程では、化合物(XVII I I - 2)を加水分解反応に付すことにより、化合物(XVII I I - 1 a)を製造することができる。本反応は、前記V2法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

【0328】

前記N法、T3法、T4法およびW法で原料化合物として用いられる化合物(XV - 1 a)、前記M法およびU2法で原料化合物として用いられる化合物(XV)、前記T2法およびX法で原料化合物として用いられる化合物(XV - 1 b)、後述のAL法で原料化合物として用いられる化合物(XV - 1 f)、後述のAO法で原料化合物として用いられる化合物(XV - 1 h)、後述のAQ法で原料化合物として用いられる化合物(XV - 1 k)、および後述のAV法で原料化合物として用いられる化合物(XV - 1 m)は、例えば、以下のZ1法~Z3法によって製造される。

30

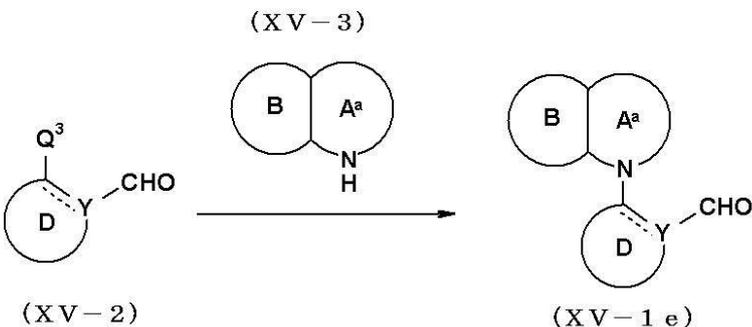
【0329】

化合物(XV - 1 a)について、環Dが環Aの窒素原子と結合した化合物(XV - 1 e)は、例えば、以下のZ1法によって製造される。

[Z1法]

【0330】

【化56】



40

【0331】

50

[式中、 Q^3 はハロゲン原子またはトリフルオロメチルスルホニルオキシを、環 A^a は、置換されていてもよい、NHを有する5ないし7員の単環を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

環 A^a で示される「置換されていてもよい、NHを有する5ないし7員の単環」としては、前記環 A で示される「置換されていてもよい、NHを有する5ないし7員の単環」のうち、環の構成メンバーとして少なくとも1個の置換されていないNH(-NH-)を有するもの(例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール)が挙げられる。

本法では、化合物(XV-2)と化合物(XV-3)の反応により、化合物(XV-1e)を製造することができる。本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、必要に応じて、有機金属触媒およびホスフィンリガンドの存在下に行ってもよい。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属 C_{1-6} アルコキシドが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

有機金属触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等が挙げられる。

ホスフィンリガンドとしては、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。

化合物(XV-3)の使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~5モルである。

塩基の使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~10モルである。

有機金属触媒の使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常0.001~1モル、好ましくは0.01~0.5モルである。

ホスフィンリガンドの使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常0.001~1モル、好ましくは0.01~0.5モルである。

反応温度は、通常、-10~250、好ましくは20~150である。

反応時間は、通常、0.5~100時間である。

なお、化合物(XV-2)は、例えば、後述するAR法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物(XV-3)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0332】

[Z2法]

【0333】

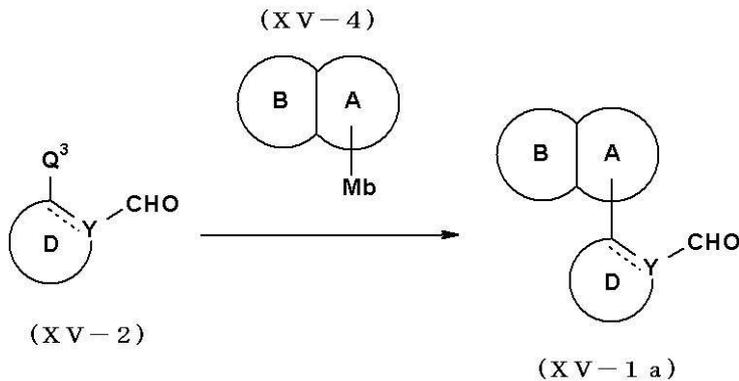
10

20

30

40

【化57】



10

【0334】

[式中、Mbは、化合物(XV-4)が有機ボロン酸または有機ボロン酸エステルである場合、置換されたホウ素原子を、あるいは化合物(XV-4)が有機スズ試薬である場合、置換されたスズ原子を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Mbで示される置換されたホウ素原子としてはジヒドロキシボリル基、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基等が挙げられる。

Mbで示される置換されたスズ原子としては、トリメチルスズ基、トリブチルスズ基等が挙げられる。

本法では、化合物(XV-2)と化合物(XV-4)を有機金属触媒を用いたカップリング反応に付すことにより、化合物(XV-1a)を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、必要により塩基の存在下で行われる。本反応は、必要に応じて、ホスフィンリガンドの存在下に行ってもよい。

20

有機金属触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属塩；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブチルアルコール等のアルコール類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

化合物(XV-4)の使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

有機金属触媒の使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常0.001~1モル、好ましくは0.01~0.5モルである。

40

塩基の使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~10モルである。

ホスフィンリガンドとしては、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル等が挙げられる。

ホスフィンリガンドの使用量は、化合物(XV-2)1モルに対して、通常0.001~1モル、好ましくは0.01~0.5モルである。

反応温度は、通常、0~200、好ましくは50~150である。

50

反応時間は、通常、0.5～50時間である。

なお、化合物(XV-4)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

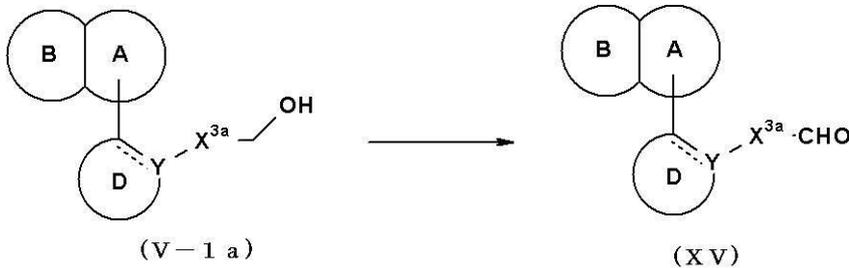
【0335】

前記M法で原料化合物として用いられる化合物(XV)、および前記T2法およびX法で原料化合物として用いられる化合物(XV-1b)は、例えば、以下のZ3法によって製造される。

[Z3法]

【0336】

【化58】



10

【0337】

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

本反応では、化合物(V-1a)を酸化反応に付すことにより、化合物(XV)を製造することができる。本反応は、通常、酸化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウム等の金属酸化剤が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

酸化剤の使用量は、化合物(V-1a)1モルに対して、通常1～50モル、好ましくは1～10モルである。

反応温度は、通常、-50～150、好ましくは-10～100である。

反応時間は、通常、0.5～50時間である。

なお、化合物(V-1a)は、例えば、前述のU1法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

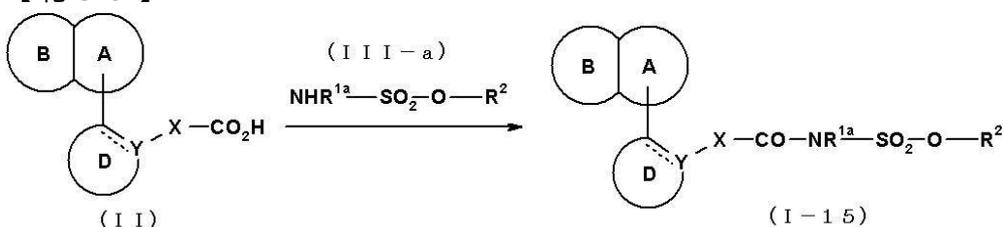
【0338】

化合物(I)中、Wが $-CONR^{1a}S(O)_mOR^2$ (mが2であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-15)は、例えば以下のAA法によって製造される。

[AA法]

【0339】

【化59】



40

【0340】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(II)と化合物(III-a)とを反応させることにより、化合物

50

(I - 15) を製造することができる。本反応は、前記 A 1 法に記載した縮合反応と同様に行われる。

なお、化合物 (I I I - a) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

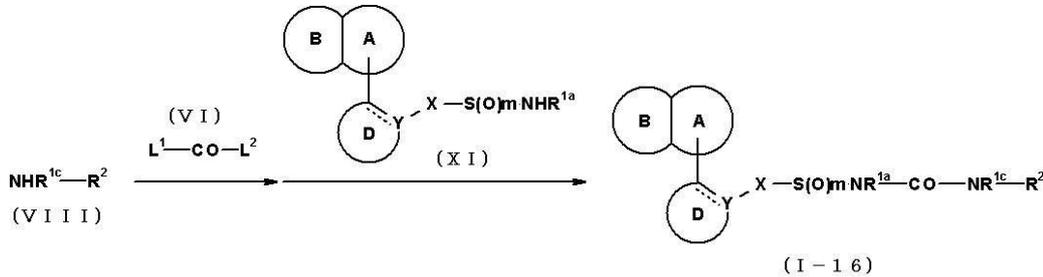
【0341】

化合物 (I) 中、W が $-S(O)_m NR^{1a} CONR^{1c} R^2$ (各記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 16) は、例えば以下の A B 法によって製造される。

[A B 法]

【0342】

【化60】



10

【0343】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XI) から化合物 (I - 16) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法にしたがって、例えば、化合物 (VII I) と化合物 (VI) を反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、 $-10 \sim 120$ で $0.5 \sim 10$ 時間反応させ、かつ、得られた化合物と化合物 (XI) を反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、 $-10 \sim 120$ で $0.5 \sim 50$ 時間反応させることにより行われる。本反応は、必要に応じて、化合物 (XI) 1 モルに対して、 $1 \sim 20$ モルの塩基の存在下に行ってもよい。

20

化合物 (VI) としては、例えば、N, N' - カルボニルジイミダゾール、ジホスゲン、トリホスゲン等が挙げられる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩等が挙げられる。これらの塩基は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

30

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (VI) の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、通常 $1 \sim 10$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

化合物 (VII I) の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対して、通常 $1 \sim 10$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

40

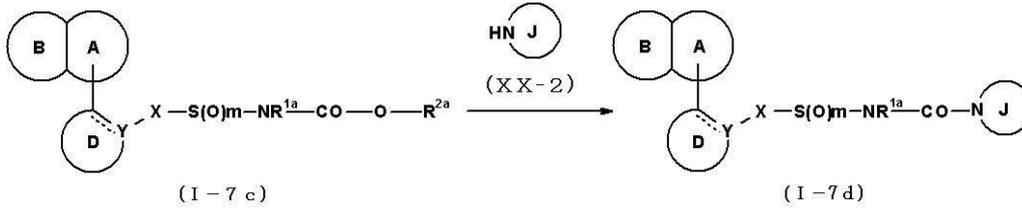
【0344】

化合物 (I) 中、W が $-S(O)_m NR^{1a} CO_n R^2$ (n が 1 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 7 a) のうち、 R^2 が NH を有する非芳香族複素環基である化合物 (I - 7 d) は、例えば以下の A C 法によって製造される。

[A C 法]

【0345】

【化61】



【0346】

[式中、 R^{2a} は C_{1-6} アルキル基を、環JはNH基を有する非芳香族複素環を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{2a} で示される「 C_{1-6} アルキル基」としては、エチル、プロピル、ブチルが好ましい。

環Jで示される「NH基を有する非芳香族複素環」としては、ピロリジン、モルホリン、ピペリジンなどが挙げられる。

本法では、化合物(I-7c)と化合物(XX-2)を反応させることにより、化合物(I-7d)を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル等のエーテル類；アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応は必要に応じ、化合物(I-7c)1モルに対して、1~5モルの塩基の存在下に行ってもよい。

反応に悪影響を及ぼさない塩基としては、前記A B法に記載したのと同様のものが挙げられる。

化合物(XX-2)の使用量は、化合物(I-7c)1モルに対して、通常1~10モル、好ましくは1~5モルである。

反応温度は、通常、 $-30 \sim 150$ である。

反応時間は、通常、0.5~30時間である。

なお、化合物(I-7c)は、例えば、後述のA U法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物(XX-2)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

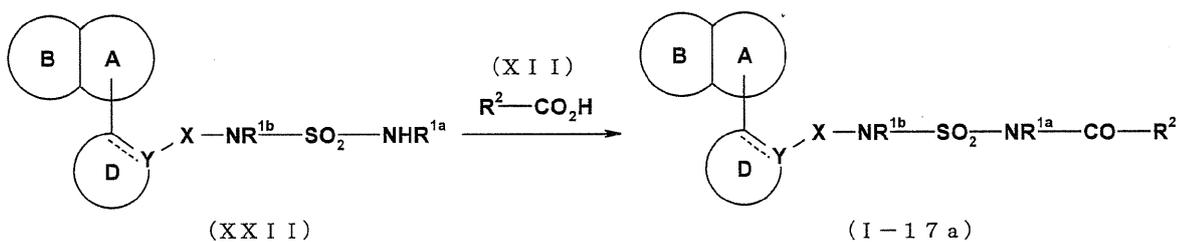
【0347】

化合物(I)中、Wが $-NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR^2$ (mが2であり、nが1であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-17a)は、例えば以下のA D法によって製造される。

[A D法]

【0348】

【化62】



【0349】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(XXII)と化合物(XII)とを反応させることにより、化合物

10

20

30

40

50

(I-17a)を製造することができる。本反応は、前記A1法に記載したアミド化反応縮合反応と同様に行われる。

なお、化合物(XXI)は、例えば、後述するAS法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

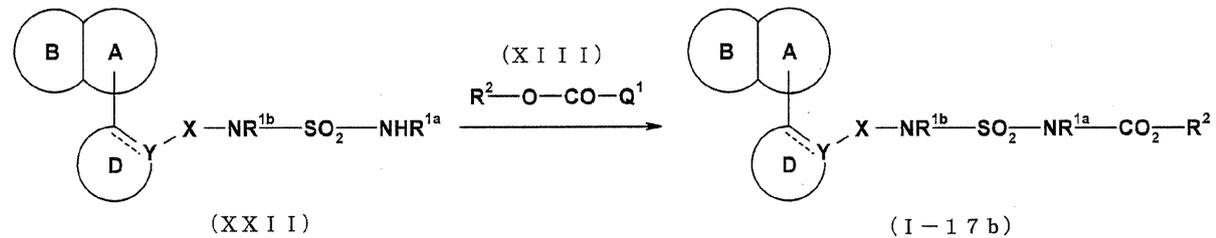
【0350】

化合物(I)中、Wが $-NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR^2$ (mが2であり、nが2であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-17b)は、例えば以下のAE法によって製造される。

[AE法]

【0351】

【化63】



【0352】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(XXI)と化合物(XIII)とを反応させることにより、化合物(I-17b)を製造することができる。本反応は、前記A1法に記載したアミド化反応縮合反応と同様に行われる。

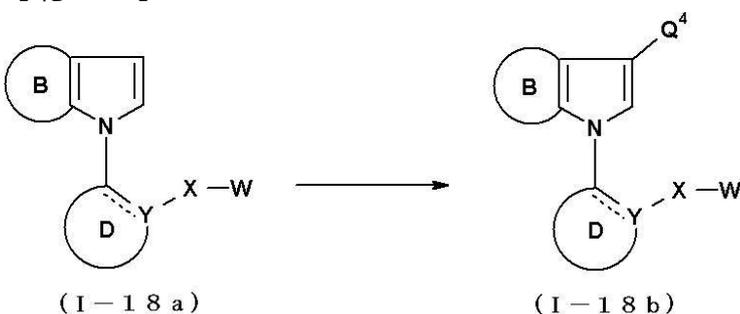
【0353】

化合物(I)中、環Aがピロールであり環Dと1位で結合し、かつ3位にハロゲン原子を有する化合物(I-18b)は、例えば以下のAF法によって製造される。

[AF法]

【0354】

【化64】



【0355】

[式中、 Q^4 はハロゲン原子を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Q^4 で示される「ハロゲン原子」としては、好ましくは塩素原子、臭素原子である。

本法では、化合物(I-18a)とハロゲン化剤を反応させることにより、化合物(I-18b)を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド等が挙げられる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(I-18a)1モルに対して、通常、1~10モルである。

反応温度は、通常、 $-10 \sim 150$ 、好ましくは $0 \sim 80$ である。

反応時間は、 $0.5 \sim 50$ 時間である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水

10

20

30

40

50

素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

なお、化合物(I-18a)は、例えば、前記のA1法、B法～G法、H1法、H2法、I法～N法、O1法、O2法、P法～R法、S1法、S2法、AA法～AE法、後述のAG法～AL法、AU法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

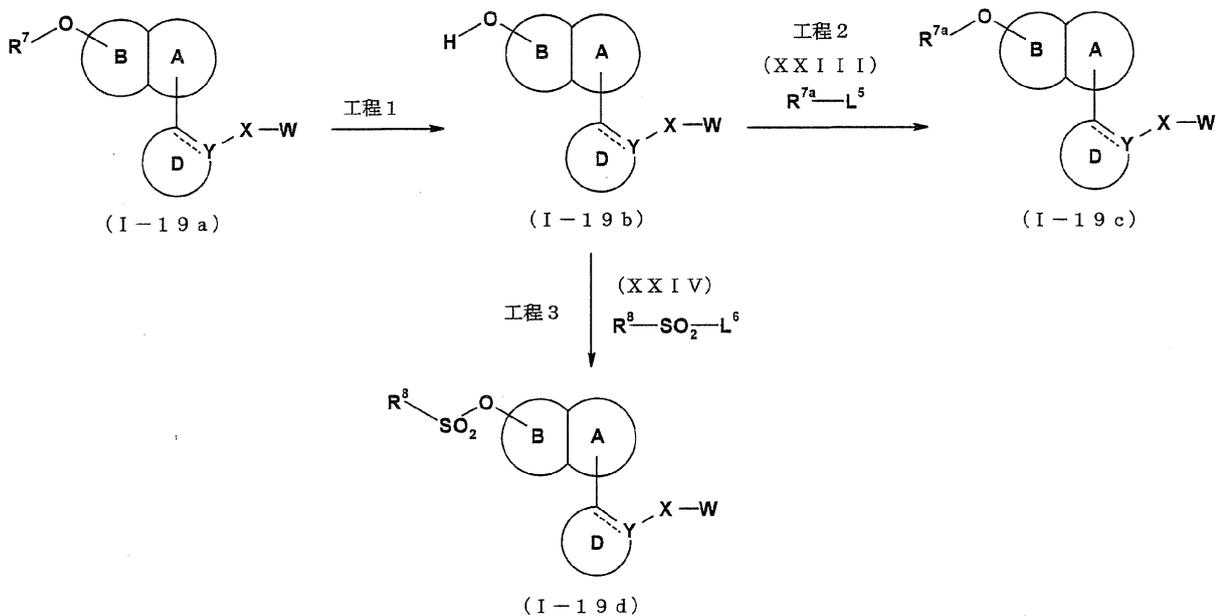
【0356】

化合物(I)中、環B上に、水酸基を有する化合物(I-19b)、置換されていてもよいC₁～6アルコキシ基を有する化合物(I-19c)および置換されていてもよいC₁～6アルキルスルホニルオキシ基を有する化合物(I-19d)は、例えば以下のAG法によって製造される。

[AG法]

【0357】

【化65】



【0358】

[式中、R⁷はメチルまたはベンジルを、R^{7a}は置換されていてもよいC₁～6アルキル基を、R⁸はC₁～6アルキル基を、L⁵およびL⁶は、同一または異なってそれぞれ脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

L⁵またはL⁶で示される「脱離基」としては、前記L¹またはL²として例示したものが挙げられる。

R^{7a}で示される「置換されていてもよいC₁～6アルキル基」の置換基としては、(a) C₆～14アリール基、(b) C₁～6アルコキシ基、(c) C₃～10シクロアルキル基、および(d) C₁～6アルキル-カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基が挙げられる。

【0359】

[工程1]

本工程では、化合物(I-19a)から化合物(I-19b)を製造することができる。

R⁷がメチルまたはベンジルである場合、三臭化ほう素の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。

三臭化ほう素の使用量は、化合物(I-19a)1モルに対して、通常、1~20モルである。

反応温度は、通常、-100~150、好ましくは-80~100である。

反応時間は、通常、0.1~30時間である。

R⁷がベンジルである場合、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属触媒および水素源の存在下、または酸の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うことができる。

金属触媒の使用量は、化合物(I-19a)1モルに対して、通常、0.001ないし1000モル、好ましくは0.01ないし100モルである。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸等の有機酸類が挙げられる。

酸の使用量は、化合物(I-19a)1モルに対して、通常、0.01ないし1000モル、好ましくは0.1ないし100モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；酢酸エチル、酢酸等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0~150、好ましくは10~80である。

反応時間は、通常、0.5~100時間である。

なお、化合物(I-19a)は、例えば、前記のA1法、B法、J法、K法、L法、R法、AA法、AB法もしくは後述のAU法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。

【0360】

[工程2]

本工程では、化合物(I-19b)と化合物(XXIII)とを反応させることにより、化合物(I-19c)を製造することができる。本反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ、必要に応じて、よう化ナトリウムを用いることにより反応効率を向上させることができる。

化合物(XXIII)の使用量は、化合物(I-19b)1モルに対して、通常、1~20モルである。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属C₁₋₆アルコキシドが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I-19b)1モルに対して、通常、1~20モルである。

よう化ナトリウムの使用量は、化合物(I-19b)1モルに対して、通常1~20モル、好ましくは1~10モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソ

10

20

30

40

50

プロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-30～150、好ましくは-10～100である。

反応時間は、通常、0.5～100時間である。

なお、化合物(XXIII)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0361】

[工程3]

本工程では、化合物(I-19b)と化合物(XXIV)とを反応させることにより、化合物(I-19d)を製造することができる。本反応は、通常、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物(XXIV)の使用量は、化合物(I-19b)1モルに対して、通常、1～20モル、好ましくは1～10モルである。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属C₁₋₆アルコキシドが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I-19b)1モルに対して、通常1～20モル、好ましくは1～5モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-80～150、好ましくは-10～100である。

反応時間は、通常、0.5～100時間である。

なお、化合物(XXIV)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

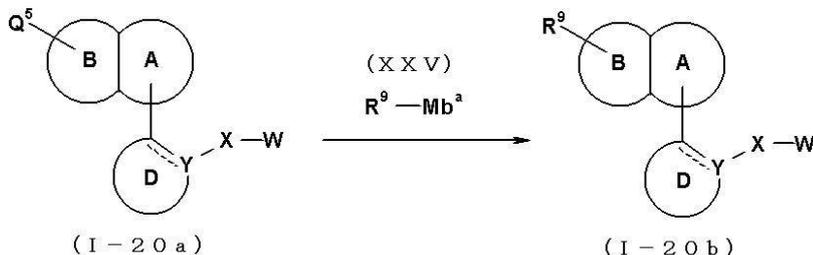
【0362】

化合物(I)中、環B上に、C₆₋₁₄アリール基、芳香族複素環基またはC₃₋₁₀シクロアルキル基を有する化合物(I-20b)は、例えば以下のAH法によって製造される。

[AH法]

【0363】

【化66】



【0364】

[式中、Q⁵はハロゲン原子を、Mb^aは化合物(XXV)が有機ボロン酸または有機ボロン酸エステルである場合、置換されたホウ素原子を、あるいは化合物(XXV)が有機

10

20

30

40

50

スズ試薬である場合、置換されたスズ原子を、 R^9 は C_{6-14} アリール基、芳香族複素環基または C_{3-10} シクロアルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Q^5 で示される「ハロゲン原子」としては、好ましくは臭素原子、ヨウ素原子である。

Mb^a で示される置換されたホウ素原子または置換されたスズ原子は、前記 Mb として例示したものが挙げられる。

本法では、化合物(I-20a)と化合物(XXV)とを有機金属触媒を用いたカップリング反応に付すことにより、化合物(I-20b)を製造することができる。本反応は、前記Z2法に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(I-20a)は、例えば、前記のA1法、B法~G法、H1法、H2法、I法~N法、O1法、O2法、P法~R法、S1法、S2法、AA法~AG法、AI法~AL法、AU法またはこれらに準ずる方法に従って製造することができる。また、化合物(XXV)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

10

【0365】

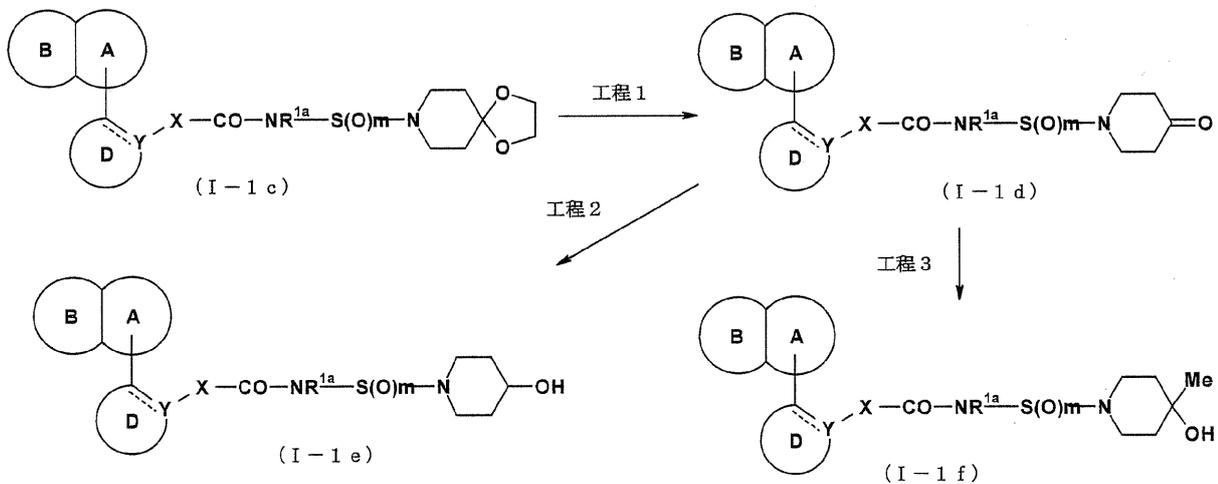
化合物(I)中、Wが $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ (各記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-1)のうち、 R^2 が、4-オキソピペリジン-1-イル基である化合物(I-1d)、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基である化合物(I-1e)および4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル基である化合物(I-1f)は、例えば以下のAI法によって製造される。

[AI法]

【0366】

【化67】

20



30

【0367】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0368】

[工程1]

本工程では、化合物(I-1c)を脱ケタール化反応に付すことにより、化合物(I-1d)を製造することができる。本反応は、前記T5法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

40

なお、化合物(I-1c)は、例えば、前述のA1法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0369】

[工程2]

本工程では、化合物(I-1d)を還元反応に付すことにより、化合物(I-1e)を製造することができる。本反応は、前記N法の工程4に記載した反応と同様に行われる。

【0370】

[工程3]

本工程では、化合物(I-1d)とメチル化剤を反応させることにより、化合物(I-

50

1 f) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

メチル化剤としては、メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、メチルリチウム等が挙げられる。

メチル化剤の使用量は、化合物 (I - 1 d) 1 モルに対して、通常、1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

10

反応温度は、通常、-80 ~ 150、好ましくは -10 ~ 80 である。

反応時間は、通常、0.1 ~ 30 時間である。

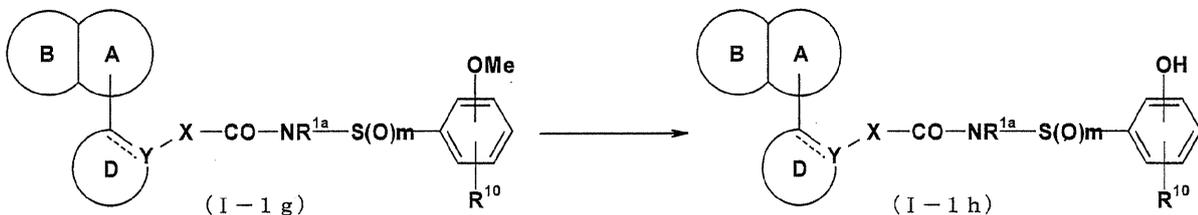
【0371】

化合物 (I) 中、W が $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ (各記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 1) のうち、 R^2 が置換されていてもよいヒドロキシフェニル基である化合物 (I - 1 h) は、例えば以下の A J 法によって製造される。

[A J 法]

【0372】

【化68】



20

【0373】

[式中、 R^{10} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

30

R^{10} で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基としては、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子) が挙げられる。

本法では、化合物 (I - 1 g) と三臭化ほう素の反応により、化合物 (I - 1 h) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。

三臭化ほう素の使用量は、化合物 (I - 1 g) 1 モルに対して、通常、1 ~ 20 モルである。

反応温度は、通常、-100 ~ 150、好ましくは -80 ~ 100 である。

反応時間は、通常、0.1 ~ 50 時間である。

40

なお、化合物 (I - 1 g) は、例えば、前述の A 1 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

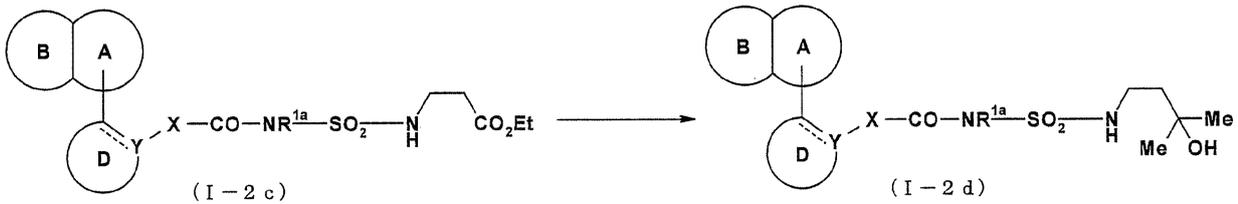
【0374】

化合物 (I) 中、W が $-CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ (m が 2 であり、かつ他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 2 a) のうち、 $NR^{1c}R^2$ が (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ基である化合物 (I - 2 d) は、例えば以下の A K 法によって製造される。

[A K 法]

【0375】

【化 6 9】



【0376】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I - 2 c) をジメチル化反応に付すことにより、化合物 (I - 2 d) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

メチル化剤としては、メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムプロミド、メチルリチウム等が挙げられる。

メチル化剤の使用量は、化合物 (I - 2 c) 1 モルに対して、通常 2 ~ 20 モル、好ましくは 2 ~ 10 モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-80 ~ 100、好ましくは -10 ~ 60 である。

反応時間は、通常、0.1 ~ 30 時間である。

なお、化合物 (I - 2 c) は、例えば、前述の B 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0377】

化合物 (I) 中、W が $-CONR^{1a}S(O)_mR^2$ (各記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 1) のうち、X が $-CH=CH-$ であり、かつ環 D がピラゾール (3 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合) であつ当該ピラゾール環の 1 位に tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物 (I - 1 i)、および X が $-CH=CH-$ であり、かつ環 D がピラゾール (3 位で環 A と結合しかつ 4 位で X と結合) であつ当該ピラゾール環の 1 位、2 位がともに無置換である化合物 (I - 1 j) は、例えば以下の A L 法によって製造される。

[A L 法]

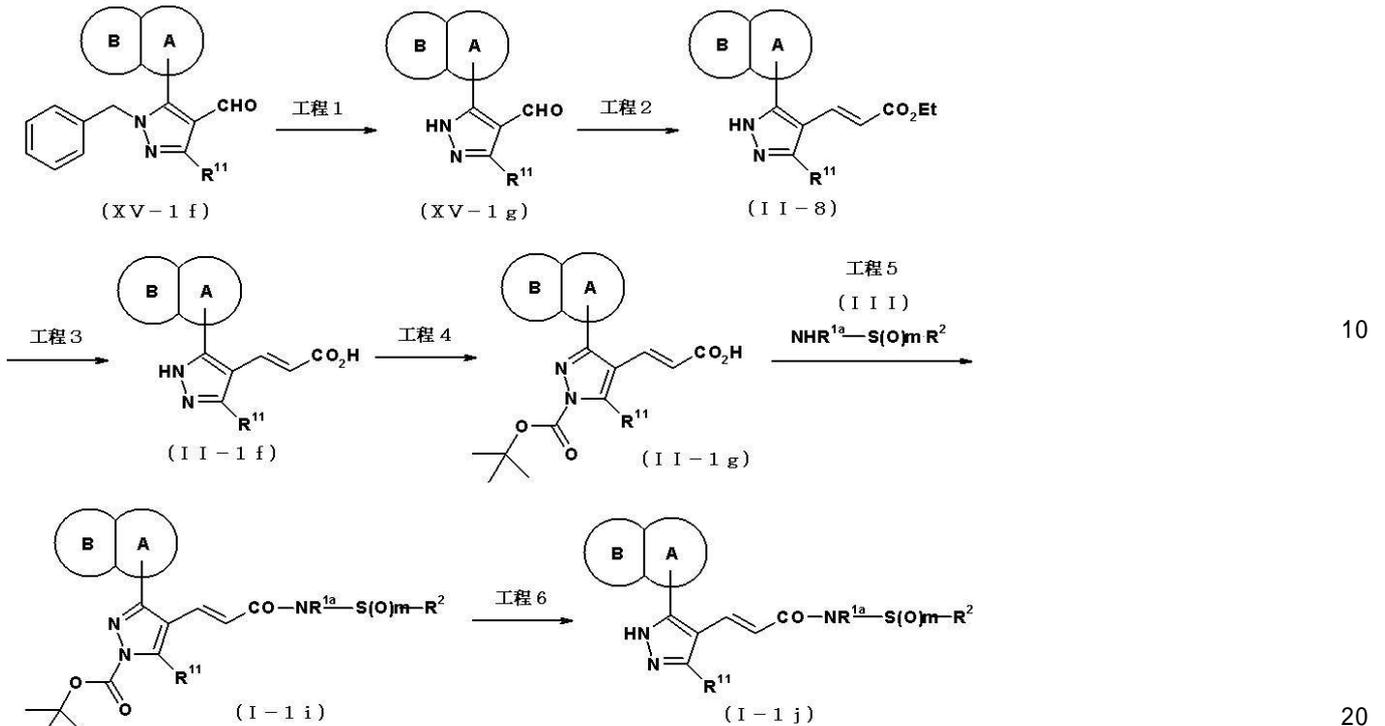
【0378】

10

20

30

【化70】



10

20

【0379】

[式中、 R^{11} は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} シクロアルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{11} で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」の置換基としては、1ないし3個のハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）および C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。

【0380】

[工程1]

本工程では、化合物(XV-1f)を脱ベンジル化反応に付すことにより、化合物(XV-1g)を製造することができる。本反応は、トリフルオロ酢酸中、反応温度 $0 \sim 80$ で、 $1 \sim 200$ 時間反応させる方法により行われる。

30

トリフルオロ酢酸の使用量は、化合物(XV-1f)1モルに対して、通常、 $5 \sim 1000$ モルである。

なお、化合物(XV-1f)は、例えば、前述のZ1法、Z2法、後述のAO法、AQ法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0381】

[工程2]

本工程では、化合物(XV-1g)とエチル(トリフェニルホスホルアニリデン)アセテートを反応させることにより、化合物(II-8)を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

40

エチル(トリフェニルホスホルアニリデン)アセテートの使用量は、化合物(XV-1g)1モルに対して、通常 $1 \sim 20$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-10 \sim 150$ 、好ましくは $10 \sim 120$ である。

反応時間は、通常、 $0.5 \sim 50$ 時間である。

50

【0382】

[工程3]

本工程では、化合物(II-8)を加水分解反応に付すことにより、化合物(II-1f)を製造することができる。本反応は、前記T1法に記載した反応と同様に行われる。

【0383】

[工程4]

本工程では、化合物(II-1f)とジtert-ブチルジカルボナートを反応させることにより、化合物(II-1g)を製造することができる。本反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ジtert-ブチルジカルボナートの使用量は、化合物(II-1f)1モルに対して、通常、1~20モルである。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属C₁₋₆アルコキシドが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(II-1f)1モルに対して、通常、1~10モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、酢酸エチル、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、0~150、好ましくは10~80である。

反応時間は、通常、0.5~100時間である。

【0384】

[工程5]

本工程では、化合物(II-1g)と化合物(III)とを反応させることにより、化合物(I-1i)を製造することができる。本反応は、前記A1法に記載した反応と同様に行われる。

【0385】

[工程6]

本工程では、化合物(I-1i)を脱保護反応に付すことにより、化合物(I-1j)を製造することができる。本反応は、前記S1法の工程3に記載した反応と同様に行われる。

【0386】

化合物(II-2)中、環Aがピロールであり、環Dと1位で結合し、かつ3位にハロゲン原子を有する化合物(II-9b)は、例えば以下のAM法によって製造される。

[AM法]

【0387】

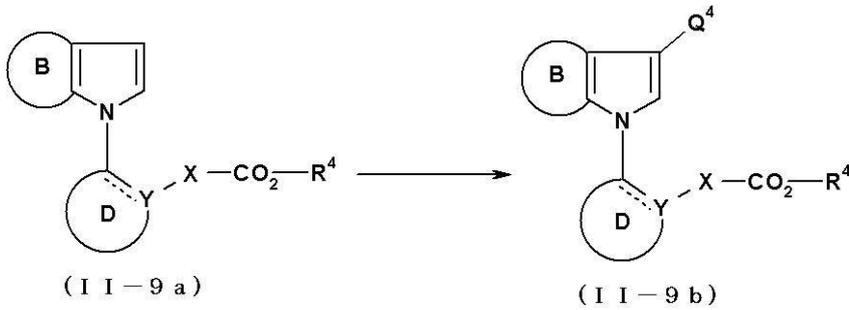
10

20

30

40

【化71】



【0388】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (II-9 a) とハロゲン化剤を反応させることにより、化合物 (II-9 b) を製造することができる。本反応は、前記 A F 法に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物 (II-9 a) は、例えば、前述の T 2 法の工程 1 もしくは工程 2、後述の A N 法、A P 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

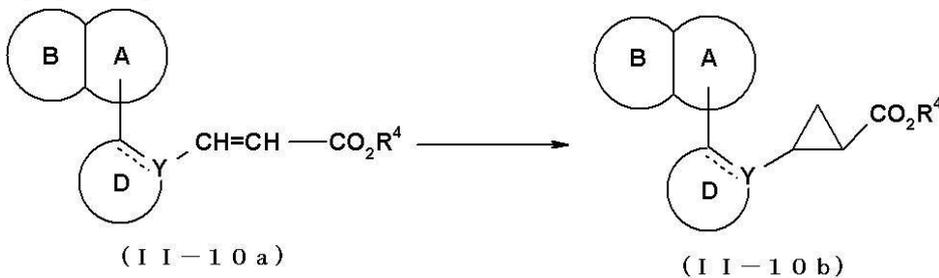
【0389】

化合物 (II-2) 中、X がシクロプロパン環である化合物 (II-10 b) は、例えば以下の A N 法によって製造される。

[A N 法]

【0390】

【化72】



【0391】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (II-10 a) を塩基または有機金属触媒を用いたシクロプロパン化反応に付すことにより、化合物 (II-10 b) を製造することができる。

塩基を用いたシクロプロパン化反応は、シクロプロパン化剤を用いて、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

シクロプロパン化剤としては、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム、臭化メチルトリフェニルホスホニウム、ニトロメタン等が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシド等のアルカリ金属 C₁ - 6 アルコキシド；メチルリチウム、ブチルリチウム等の有機金属類；フッ化セシウム、フッ化カリウム等のフッ化アルカリ金属類等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソ、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N

10

20

30

40

50

- メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-70 \sim 150$ 、好ましくは $-20 \sim 80$ である。

反応時間は、通常、 $1 \sim 100$ 時間、好ましくは $1 \sim 60$ 時間である。

シクロプロパン化剤の使用量は、化合物(II-10a)1モルに対して、通常、 $1 \sim 50$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

塩基の使用量は、化合物(II-10a)1モルに対して、通常、 $1 \sim 50$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

有機金属触媒を用いたシクロプロパン化反応は、必要によりリガンドの存在下、ジアゾアルカンを用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。 10

有機金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、銅トリフラート(I)、酢酸ロジウム(II)ダイマー等が挙げられる。

ジアゾアルカンとしては、ジアゾメタン等が挙げられる。

リガンドとしては、 $2, 2'$ -ジイソプロピリデンビス[(4S)-4-tert-ブチル-2-オキサゾリン]等が挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、 $1, 2$ -ジクロロエタン、 $1, 1, 2, 2$ -テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。 20

反応温度は、通常、 $-70 \sim 150$ 、好ましくは $-20 \sim 80$ である。

反応時間は、通常、 $0.1 \sim 100$ 時間、好ましくは $0.1 \sim 40$ 時間である。

有機金属触媒の使用量は、化合物(II-10a)1モルに対して、通常、 $0.01 \sim 2$ モル、好ましくは $0.01 \sim 0.5$ モルである。

ジアゾアルカンの使用量は、化合物(II-10a)1モルに対して、通常 $1 \sim 50$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

リガンドの使用量は、化合物(II-10a)1モルに対して、通常、 $0.01 \sim 2$ モル、好ましくは $0.01 \sim 0.5$ モルである。 30

なお、化合物(II-10a)は、例えば、前述のT2法の工程1またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

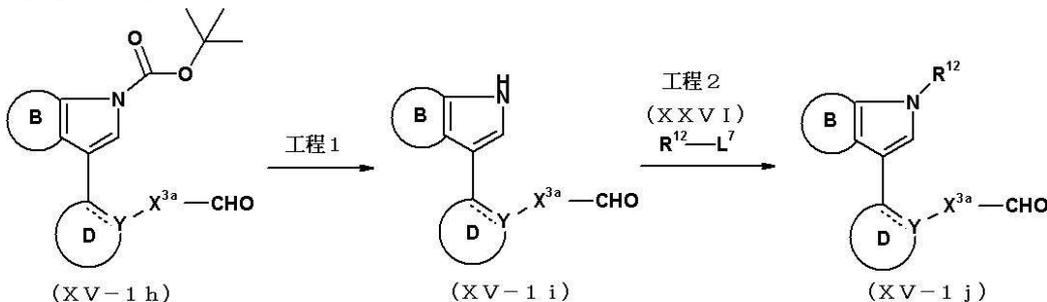
【0392】

化合物(XV)中、環AがN-置換ピロールであり、環Dと3位で結合している化合物(XV-1j)は、例えば以下のA0法によって製造される。

[A0法]

【0393】

【化73】



40

【0394】

[式中、R^{1 2}はC₁₋₆アルキル基を、L⁷は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

L⁷で示される脱離基としては、前記L¹またはL²として例示したものが挙げられる 50

【0395】

[工程1]

本工程では、化合物(XV-1h)を脱保護反応に付すことにより、化合物(XV-1i)を製造することができる。本反応は、前記S1法の工程3に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(XV-1h)は、例えば、前述のZ2法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0396】

[工程2]

本工程では、化合物(XV-1i)と化合物(XXVI)とを反応させることにより、化合物(XV-1j)を製造することができる。本反応は、前記AG法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(XXVI)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

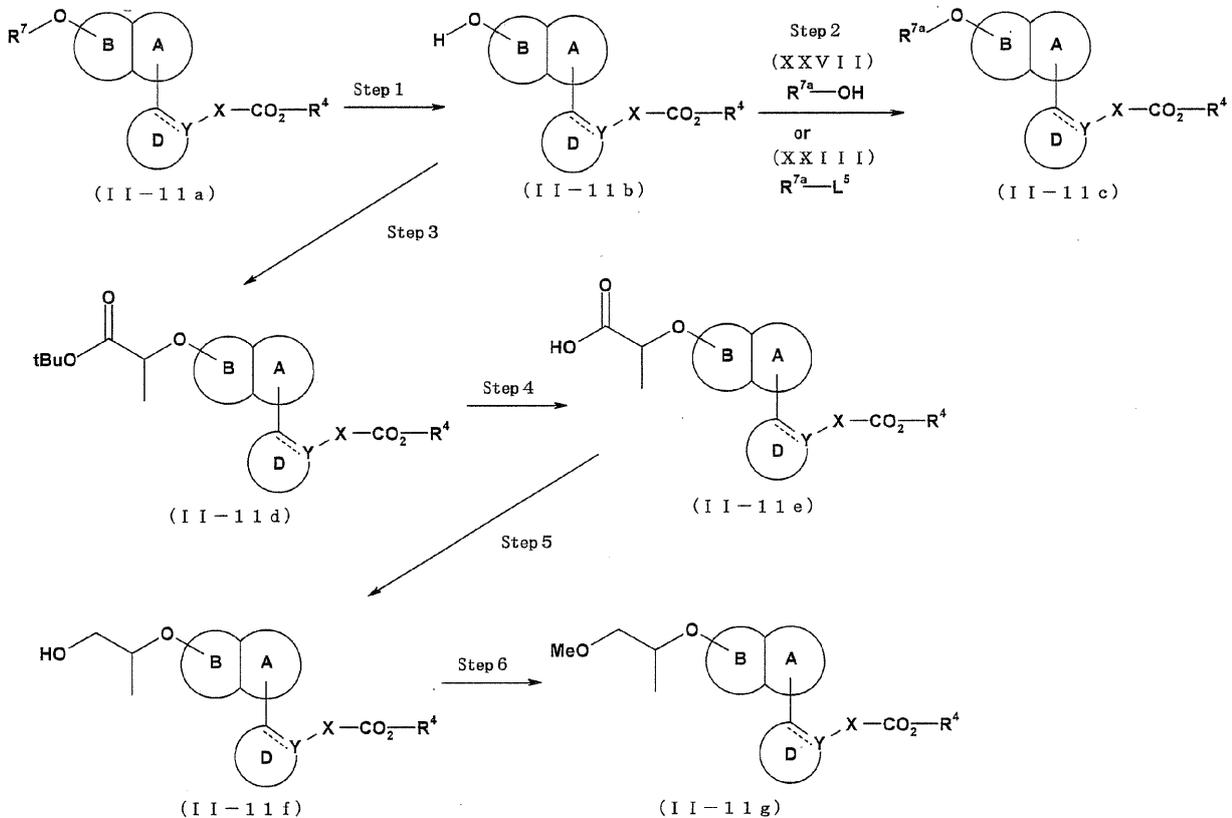
【0397】

化合物(II-2)中、環B上に、置換されていてもよいC₁-6アルコキシ基を有する化合物(II-11c)および2-メトキシ-1-メチルエトキシ基を有する化合物(II-11g)は、例えば以下のAP法によって製造される。

[AP法]

【0398】

【化74】



【0399】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0400】

[工程1]

本工程では、化合物(II-11a)から化合物(II-11b)を製造することができる。本反応は、前記AG法の工程1に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(II-11a)は、例えば、前述のT2法の工程1もしくは工程2、A

10

20

30

40

50

M法、AN法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0401】

[工程2]

本工程では、化合物(II-11b)と化合物(XXVII)または化合物(XXIII)とを反応させることにより、化合物(II-11c)を製造することができる。

化合物(II-11b)と化合物(XXVII)との反応は、前記I法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

化合物(II-11b)と化合物(XXIII)との反応は、前記AG法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物(XXVII)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

10

【0402】

[工程3]

本工程では、化合物(II-11b)と2-プロモプロピオン酸 tert-ブチルとを反応させることにより、化合物(II-11d)を製造することができる。本反応は、前記AG法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

【0403】

[工程4]

本工程では、化合物(II-11d)を加水分解反応に付すことにより、化合物(II-11e)を製造することができる。本反応は、前記T1法に記載した反応と同様に行われる。

20

【0404】

[工程5]

本工程では、化合物(II-11e)から化合物(II-11f)を製造することができる。本反応は、例えば、化合物(II-11e)を-10~100で0.5~30時間ハロゲン化反応に付した後、得られる化合物を-10~100で0.1~50時間、還元反応に付す方法を用いて行われる。

ハロゲン化反応は、前記N法の工程5に記載した反応または前記A1法のハロゲン化と同様に行われる。

ハロゲン化反応により得られる化合物の還元反応は、前記N法の工程4に記載した反応と同様に行われる。

30

【0405】

[工程6]

本工程では、化合物(II-11f)とよう化メチルとを反応させることにより、化合物(II-11g)を製造することができる。本反応は、前記AG法の工程2に記載した反応と同様に行われる。

【0406】

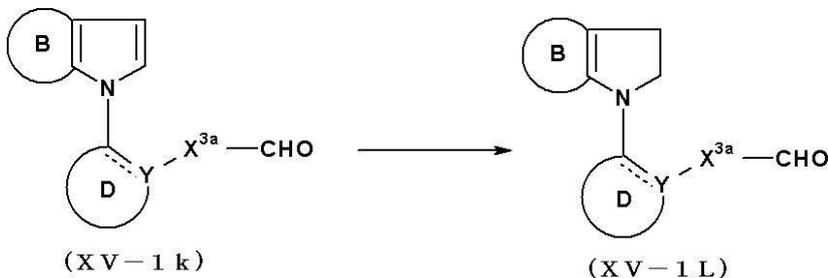
化合物(XV)中、環Aが2,3-ジヒドロピロールであり環Dと1位で結合している化合物(XV-1L)は、例えば以下のAQ法によって製造される。

[AQ法]

【0407】

40

【化75】



【0408】

50

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (X V - 1 k) を水素化反応に付すことにより、化合物 (X V - 1 L) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に行われる。

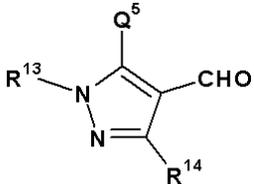
なお、化合物 (X V - 1 k) は、例えば、前述の T 4 法の工程 2、前述の Z 1 法、Z 3 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【 0 4 0 9 】

化合物 (X V - 2) が、式

【 0 4 1 0 】

【 化 7 6 】



【 0 4 1 1 】

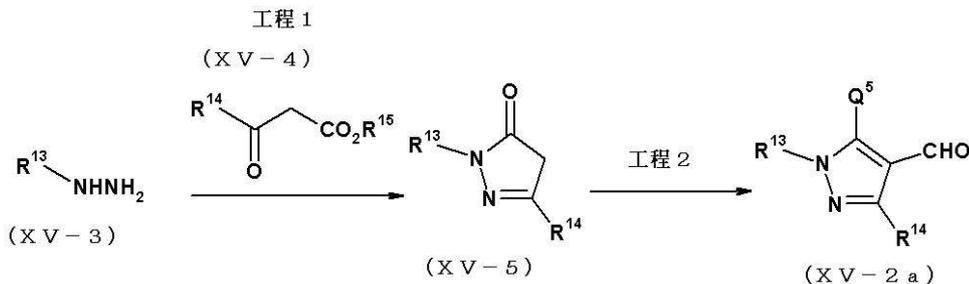
[式中、R¹³ は C₆-₁₄ アリール基で置換されていてもよい C₁-₆ アルキル基を、R¹⁴ は (a) ハロゲン原子および (b) C₁-₆ アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁-₆ アルキル基、または C₃-₁₀ シクロアルキル基を、Q⁵ は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

で表される化合物 (X V - 2 a) は、例えば、以下の A R 法によって製造することができる。

[A R 法]

【 0 4 1 2 】

【 化 7 7 】



【 0 4 1 3 】

[式中、R¹⁵ は C₁-₁₀ アルキル基、C₁-₆ アルキル基で置換されていてもよいベンジル基または C₁-₆ アルキル基で置換されていてもよい C₆-₁₄ アリール基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R¹⁵ は、好ましくはメチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、フェニル等である。

【 0 4 1 4 】

[工程 1]

本工程では、化合物 (X V - 3) と化合物 (X V - 4) とを反応させることにより、化合物 (X V - 5) を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物 (X V - 3) の使用量は、化合物 (X V - 4) 1 モルに対して、通常、0.1 ~ 1.0 モル、好ましくは 0.5 ~ 5 モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；N, N - ジメチルホルムア

10

20

30

40

50

ミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-80 \sim 200$ 、好ましくは $0 \sim 150$ である。

反応時間は、通常、 $0.5 \sim 100$ 時間である。

なお、化合物(XV-3)および化合物(XV-4)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

【0415】

[工程2]

本工程では、化合物(XV-5)をN,N-ジメチルホルムアミドおよびオキシハロゲン化リン化合物と反応させることにより、化合物(XV-2a)を製造することができる。本反応は、無溶媒下、あるいは反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

N,N-ジメチルホルムアミドの使用量は、化合物(XV-5)1モルに対して、通常、1~20モルである。

オキシハロゲン化リン化合物としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等が挙げられる。

オキシハロゲン化リン化合物の使用量は、化合物(XV-5)1モルに対して、通常、1~20モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、 $-80 \sim 200$ 、好ましくは $0 \sim 150$ である。

反応時間は、通常、 $0.5 \sim 30$ 時間である。

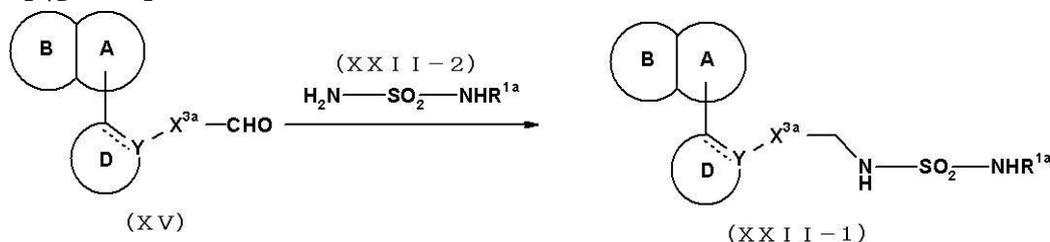
【0416】

化合物(XXII)中、Xが $-X^{3a}-CH_2-$ (X^{3a} は前記と同意義を示す)であり、かつ R^{1b} が水素原子である化合物(XXII-1)は、例えば、以下のAS法によって製造される。

[AS法]

【0417】

【化78】



【0418】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(XV)を化合物(XXII-2)との還元的アミノ化反応に付すことにより、化合物(XXII-1)を製造することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、化合物(XV)を $-100 \sim 100$ で $0.1 \sim 30$ 時間、化合物(XXII-2)とのイミノ化反応に付した後、得られる化合物を $-100 \sim 100$ で $0.1 \sim 50$ 時間、還元反応に付す方法を用いて行われる。

イミノ化反応は、酸または塩基の存在下で行ってもよい。

化合物(XXII-2)の使用量は、化合物(XV)1モルに対して、通常、1~10モルである。

酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、ピペリジン等のアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシド等のアルカリ金属 C₁ - 6 アルコキシド等が挙げられる。

酸または塩基の使用量は、それぞれ、化合物 (XV) 1 モルに対して、通常、0.1 ~ 50 モル、好ましくは 0.5 ~ 20 モルである。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

イミノ化反応により得られる化合物の還元反応は、前記 N 法の工程 4 に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物 (XXII - 2) は、自体公知の方法に従って製造することができる。

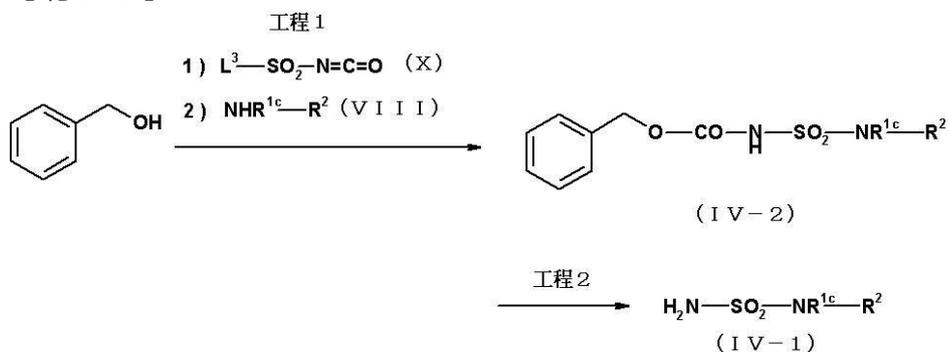
【0419】

化合物 (IV) 中、R^{1a} が水素原子である化合物 (IV - 1) は、例えば以下の AT 法によって製造される。

[AT法]

【0420】

【化79】



【0421】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

【0422】

[工程 1]

本工程では、ベンジルアルコールに化合物 (X) および化合物 (VII I) を順次反応させることにより、化合物 (IV - 2) を製造することができる。本反応は、前記 I 法の工程 1 に記載した反応と同様に行われる。

【0423】

[工程 2]

本工程では、化合物 (IV - 2) を水素化反応に付すことにより、化合物 (IV - 1) を製造することができる。本反応は、前記 M 法の工程 2 に記載した反応と同様に行われる。

【0424】

化合物 (I) 中、W が -S(O)_mNR^{1a}CO_nR² (n が 2 であり、他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 7 b) は、例えば以下の AU 法によって製造される。

10

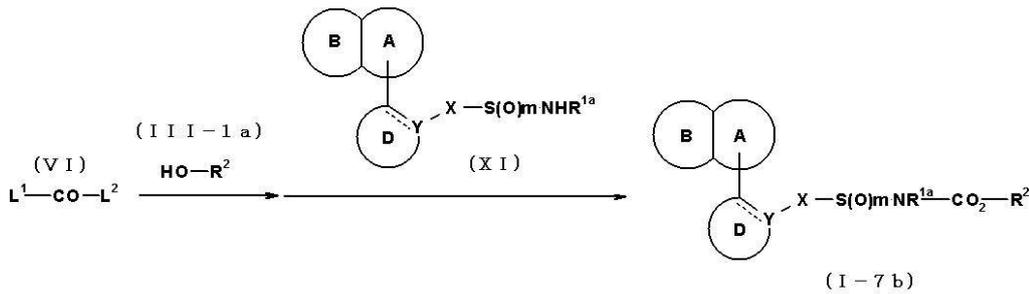
20

30

40

50

[A U 法]
 【 0 4 2 5 】
 【 化 8 0 】



10

【 0 4 2 6 】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (X I) から化合物 (I - 7 b) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法、例えば化合物 (V I) と化合物 (I I I - 1 a) を反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、 $-10 \sim 100$ で $0.5 \sim 10$ 時間反応させた後、得られる化合物と化合物 (X I) を反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、 $-10 \sim 100$ で $0.5 \sim 50$ 時間反応させる方法を用いて行われる。本反応は、必要に応じ、化合物 (X I) 1 モルに対して、 $1 \sim 20$ モルの塩基の存在下に行ってもよい。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、N, N - ジメチルアニリン、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等が挙げられる。これらの塩基は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (V I) の使用量は、化合物 (X I) 1 モルに対して、通常、 $1 \sim 10$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

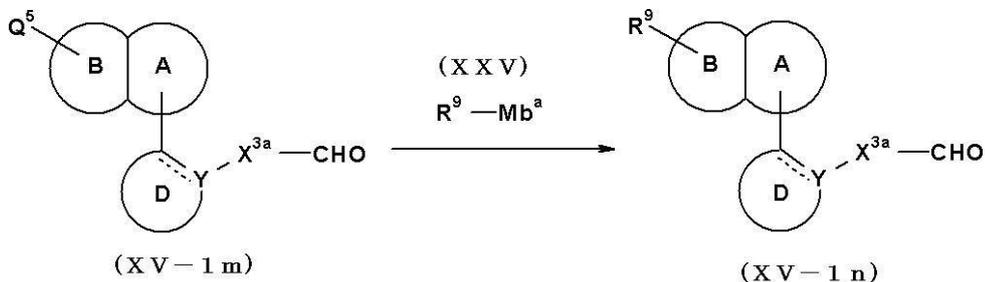
化合物 (I I I - 1 a) の使用量は、化合物 (X I) 1 モルに対して、通常、 $1 \sim 10$ モル、好ましくは $1 \sim 5$ モルである。

なお、化合物 (I I I - 1 a) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【 0 4 2 7 】

化合物 (X V) 中、環 B 上に、 C_{6-14} アリール基、芳香族複素環基または C_{3-10} シクロアルキル基を有する化合物 (X V - 1 n) は、例えば以下の A V 法によって製造される。

[A V 法]
 【 0 4 2 8 】
 【 化 8 1 】



40

50

【0429】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (XV - 1 m) と化合物 (XXV) を有機金属触媒を用いたカップリング反応に付すことにより、化合物 (XV - 1 n) を製造することができる。本反応は、前述の Z 2 法に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物 (XV - 1 m) は、例えば、前述の Z 1 ~ Z 3 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

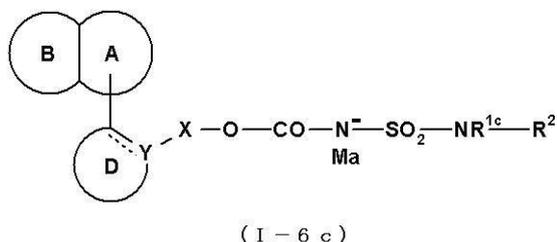
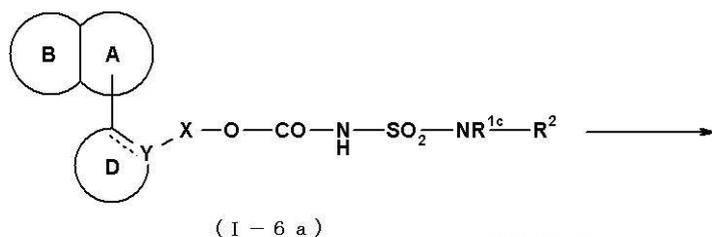
【0430】

化合物 (I) 中、W が $-OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R^2$ (R^{1a} が水素原子であり、 m が 2 であり、他の記号は前記と同意義を示す) である化合物 (I - 6 a) のアルカリ金属塩 (I - 6 c) は、例えば以下の AW 法によって製造される。

[AW 法]

【0431】

【化 8 2】



【0432】

[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

Ma で示されるアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等が挙げられる。

本法では、化合物 (I - 6 a) と塩基の反応により、化合物 (I - 6 c) を製造することができる。本反応は、前述の A 2 法に記載した反応と同様に行われる。

なお、化合物 (I - 6 a) は、例えば、前述の I 法またはこれに準ずる方法に従って製造することができる。

【0433】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0434】

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-13} アラルキル - カルボニル基 (例、ベンジルカルボニル)、 C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N, N - ジメチルアミノメチレン基、トリ置換シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、1 - アリル) 等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい。

【0435】

10

20

30

40

50

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-20} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、トリ置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0436】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-13} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、トリ置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0437】

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

【0438】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループスイ ン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド) 等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

20

【0439】

上記の各製造法により得られる本発明化合物は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工程の原料として用いてもよい。

30

【0440】

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含む場合には、これらも化合物 (I) として含有されると共に、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。

【0441】

以下に、試験例、参考例、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

40

【実施例】

【0442】

以下の参考例および実施例において、%は、特記しない限り、重量パーセントを示す。また、室温とは、特記しない限り、1~30 の温度を示す。

【0443】

参考例 1 5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド
 氷浴で0 に冷却した1H-インドール (719 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、275 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (900 mg) を0 で加えた後、反応混合物を60 で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで

50

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル 80 : 20、v/v）に付し、表題化合物（1.10 g，収率81%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.81 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 - 7.31 (m, 2 H), 7.70 - 7.73 (m, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。

【 0 4 4 4 】

参考例 2 (2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 で得られた5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.09 g) の酢酸 (10 mL) 溶液に、マロン酸 (573 mg) およびピロリジン (495 mg) を加えて、100 で5時間加熱撹拌した。さらに、反応混合物にマロン酸 (239 mg) およびピロリジン (648 mg) を加えて、100 で15時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却した後、1規定塩酸 (1 mL) および水 (20 mL) を加えて、室温で30分間撹拌した。生成した結晶をろ過操作により集め、酢酸エチルに溶解させた。得られた溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.11 g，収率87%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 5.40 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.97 - 7.11 (m, 2 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 12.13 (s, 1 H)。

【 0 4 4 5 】

1H-インダゾールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、参考例 3 に示す、より極性の低い5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド、および参考例 4 に示す、極性の高い5-(2H-インダゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た。

【 0 4 4 6 】

参考例 3 5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.58 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.84 - 7.87 (m, 1 H), 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

【 0 4 4 7 】

参考例 4 5-(2H-インダゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 9.74 (s, 1 H)。

【 0 4 4 8 】

参考例 5 (2E)-3-[5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 3 で得られた5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.40 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 5.46 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 8.60 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 12.16 (s, 1 H)。

【 0 4 4 9 】

参考例 6 (2E)-3-[5-(2H-インダゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 4 で得られた5-(2H-インダゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.39 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 5.67 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7

.77 (dd, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.86 (m, 1 H), 8.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 12.26 (s, 1 H)。

【0450】

参考例 7 5-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1H-ベンゾイミダゾールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.58 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 7.19 - 7.21 (m, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 2 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。

【0451】

参考例 8 (2E)-3-[5-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 7 で得られた5-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.40 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 5.49 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.32 - 7.45 (m, 2 H), 7.84 - 7.88 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 12.20 (s, 1 H)。

【0452】

参考例 9 5-(1-ベンゾチエン-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1-ベンゾチエン-3-イルボロン酸 (1.61 g)、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.20 g)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (8.0 mL) および1,2-ジメトキシエタン (25 mL) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.44 g) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル70 : 30 ~ 50 : 50, v/v) に付し、表題化合物 (0.83 g, 収率42%) を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.58 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 7.38 - 7.51 (m, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.97 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

【0453】

参考例 10 (2E)-3-[5-(1-ベンゾチエン-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 9 で得られた5-(1-ベンゾチエン-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.39 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 5.75 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 3 H), 8.11 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H)。

【0454】

参考例 11 1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

氷浴で0℃に冷却した1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (5.60 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、2.00 g) を加え、0℃で1時間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (5.00 g) を0℃で加えたのち、反応混合物を60℃で7時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル60 : 40, v/v) に付し、表題化合物 (4.02 g, 収率53%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.55 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J = 7.$

10

20

30

40

50

9, 1.6 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

【0455】

参考例 12 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

氷浴で0 に冷却したエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート (845 mg) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、163 mg) を加え、0 で15分間攪拌した。この反応液に、参考例 11 で得られた1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (780 mg) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を0 で加えた後、反応混合物を0 で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル65 : 35、v/v) に付し、表題化合物 (929 mg, 収率92%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.70 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H)。

【0456】

参考例 13 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 12 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (925 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) およびエタノール (6 mL) の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、60 で3時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、硫酸水素カリウム (820 mg) の水溶液 (30 mL) を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (763 mg, 収率90%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.36 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 5.48 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 12.15 (s, 1 H)。

【0457】

参考例 14 1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1-ナフチルボロン酸と5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.61 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 7.42 - 7.63 (m, 5 H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H)。

【0458】

参考例 15 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 14 で得られた1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.41 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 5.61 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.53 - 7.73 (m, 4 H), 8.07 - 8.10 (m, 1 H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

【0459】

参考例 16 1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

4-メチル-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.83 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 7.16 - 7.19 (m, 2 H), 9.51 (s, 1 H)。

【0460】

参考例 17 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 16 で得られた1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 5.45 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.89 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.01 (m, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.54 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 12.13 (s, 1 H)。

【0461】

参考例 18 5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

4-クロロ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.94 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 3 H), 9.53 (s, 1 H)。

【0462】

参考例 19 (2E)-3-[5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 18 で得られた5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 12.15 (s, 1 H)。

【0463】

参考例 20 5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-フルオロ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.55 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.03 (m, 2 H), 7.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.37 (m, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。

【0464】

参考例 21 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 20 で得られた5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.38 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 12.15 (s, 1 H)。

【0465】

参考例 22 5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-メトキシ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.55 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.73 (dd, $J = 3.3, 0.9$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J = 8.5, 1.5$

10

20

30

40

50

Hz, 1 H), 7.14 - 7.15 (m, 2 H), 9.51 (s, 1 H)。

【 0 4 6 6 】

参考例 2 3 (2E)-3-[5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 2 で得られた5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.40 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.81 - 6.85 (m, 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 12.13 (s, 1 H)。

10

【 0 4 6 7 】

参考例 2 4 5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

6-クロロ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.79 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.10 (m, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H)。

【 0 4 6 8 】

参考例 2 5 (2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 4 で得られた5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.35 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.09 (m, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 12.15 (s, 1 H)。

20

【 0 4 6 9 】

参考例 2 6 5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

6-(ベンジルオキシ)-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.99 - 5.08 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.48 (m, 5 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H)。

30

【 0 4 7 0 】

参考例 2 7 エチル (2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 2 6 で得られた5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 5.64 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.72 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.93 - 6.99 (m, 2 H), 7.27 - 7.45 (m, 6 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

40

【 0 4 7 1 】

参考例 2 8 (2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

参考例 2 7 で得られたエチル (2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]

50

-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 4.99 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.27 - 7.44 (m, 6 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.13 (s, 1 H)。

【 0 4 7 2 】

参考例 2 9 1,3-ジメチル-5-(2-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

2-ナフチルボロン酸と5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.57 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 7.47 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 7.88 - 7.96 (m, 3 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 9.67 (s, 1 H)。

【 0 4 7 3 】

参考例 3 0 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(2-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 9 で得られた1,3-ジメチル-5-(2-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.89 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 8.00 - 8.06 (m, 3 H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 12.04 (s, 1 H)。

【 0 4 7 4 】

参考例 3 1 1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

(キノリン-8-イル)ボロン酸と5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.60 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 7.46 - 7.76 (m, 3 H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 8.96 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。

【 0 4 7 5 】

参考例 3 2 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 3 1 で得られた1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.91 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.62 - 7.74 (m, 2 H), 7.96 - 8.05 (m, 1 H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.94 (d, J = 4.1 Hz, 1 H)。

【 0 4 7 6 】

参考例 3 3 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 3 2 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.39 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 5.69 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1 H), 7.73 - 7.88 (m, 2 H), 8.23 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1 H), 8.53 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1 H), 11.90 (s, 1 H)。

【 0 4 7 7 】

参考例 3 4 5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

10

20

30

40

50

5,6-ジフルオロ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J = 9.8, 6.8$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 10.2, 7.6$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

【0478】

参考例35 エチル (2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例34で得られた5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例12と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.59 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.72 - 6.83 (m, 2 H), 7.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 10.2, 7.6$ Hz, 1 H)。

【0479】

参考例36 (2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例35で得られたエチル (2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例13と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 5.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 10.7, 6.8$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J = 10.9, 7.9$ Hz, 1 H), 12.18 (s, 1 H)。

【0480】

参考例37 5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-クロロ-1H-インドール (2.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、550 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.00 g) を室温で加えて、70 °C で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル85 : 15 ~ 65 : 35, v/v) に付し、残渣をヘキサン - ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.67 g, 収率49%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.76 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H)。

【0481】

参考例38 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例37で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.91 g) のピリジン (10 mL) 溶液に、マロン酸 (2.90 g) およびピペリジン (1.7 mL) を加えて、110 °C で2.5時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル65 : 35 ~ 25 : 75, v/v) に付し、表題化合物 (1.74 g, 収率79%) を無色非結晶性固体として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.45 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 5.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0482】

参考例 39 5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

3-クロロ-1H-インダゾール (1.53 g)、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.00 g) および炭酸カリウム (1.38 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 混合物を、120 で12時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル95 : 5 ~ 75 : 25、v/v) に付し、表題化合物 (1.65 g, 収率60%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 7.28 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.81 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。

【0483】

参考例 40 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 39 で得られた5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.65 g) とエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート (1.41 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を撹拌しながら氷浴で0 に冷却し、60%水素化ナトリウム (油性、252 mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (30 mL) の混合溶媒に溶解させ、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に1規定塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮することにより、表題化合物 (1.59 g, 収率84%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.40 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 5.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 12.21 (br s, 1 H)。

【0484】

参考例 41 1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

6-(トリフルオロメチル)-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.59 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 6.71 - 6.99 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.43 - 7.58 (m, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

【0485】

参考例 42 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

参考例 41 で得られた1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 40 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.40 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.35 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.87 - 7.19 (m, 2 H), 7.21 - 7.40 (m, 1 H), 7.44 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 11.99 (s, 1 H)。

【0486】

参考例 4 3 エチル 3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパノアート

参考例 1 2 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (7.49 g) をエタノール (200 mL) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (800 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50 ~ 0 : 100、v/v) に付し、表題化合物 (6.64 g, 収率88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.25 - 2.35 (m, 5 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 4.00 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.00 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.34 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1 H)。

10

【0487】

参考例 4 4 エチル 3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパノアート

参考例 1 2 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 4 3 に示す方法で、参考例 4 3 に示す化合物とともに、より極性の高い表題化合物 (0.48 g, 収率6%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.36 - 2.45 (m, 2 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.85 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.59 (dd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.88 (dd, $J = 5.3, 1.0$ Hz, 1 H)。

【0488】

参考例 4 5 3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸

参考例 4 3 で得られたエチル 3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパノアートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.08 - 2.17 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.31 - 2.45 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 6.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1 H), 12.02 (s, 1 H)。

【0489】

参考例 4 6 3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸

参考例 4 4 で得られたエチル 3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパノアートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.08 (s, 3 H), 2.21 - 2.29 (m, 2 H), 2.37 - 2.44 (m, 2 H), 3.15 - 3.22 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.70 - 3.88 (m, 2 H), 6.61 (dd, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 1 H), 12.02 (s, 1 H)。

【0490】

参考例 4 7 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルアクリラート

参考例 1 1 で得られた1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル 2-(ジエトキシホスホリル)プロパノアートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 (s, 3 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.97 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.34 - 8.40 (m, 1 H)。

【 0 4 9 1 】

参考例 4 8 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルアクリル酸

参考例 4 7 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルアクリレートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.06 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 6.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 12.32 (s, 1 H)。

【 0 4 9 2 】

参考例 4 9 5-クロロ-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (6.78 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物にトリエチルアミン (9.68 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (9.70 g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (13.32 g) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (10.64 g) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン - 酢酸エチル 67 : 33 ~ 25 : 75, v/v) に付し、表題化合物 (9.92 g, 収率81%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.33 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.92 (s, 1 H)。

【 0 4 9 3 】

参考例 5 0 5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 4 9 で得られた5-クロロ-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (9.47 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を0 で攪拌しながら、ジイソブチルアルミニウムヒドライド (1.5Mトルエン溶液、37.2 mL) を滴下した。反応混合物を0 で1時間攪拌した後、硫酸マグネシウム十水合物 (19.0 g) を徐々に加え、室温で5時間攪拌した。沈殿物をろ過操作により除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン - 酢酸エチル 75 : 25 ~ 33 : 67, v/v) に付し、ヘキサン - ジエチルエーテルから結晶化させることにより、表題化合物 (2.88 g, 収率43%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.90 (s, 3 H), 7.96 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H)。

【 0 4 9 4 】

参考例 5 1 1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 5 0 で得られた5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドと1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.78 (s, 3 H), 6.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 3.84$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.36 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1 H), 9.62 (s, 1 H)。

【 0 4 9 5 】

参考例 5 2 エチル (2E)-2-メチル-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリレート

参考例 5 1 で得られた1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

-4-カルバルデヒドとエチル 2-(ジエトキシホスホリル)プロパノアートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.10 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 8.02 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1 H)。

【 0 4 9 6 】

参考例 5 3 (2E)-2-メチル-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 5 2 で得られたエチル (2E)-2-メチル-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.00 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 6.84 (s, 1 H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.16 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 1 H), 12.19 (s, 1 H)。

【 0 4 9 7 】

参考例 5 4 5-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 26 で得られた5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.59 g) をメタノール (120 mL) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (330 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル60 : 40, v/v) に付し、表題化合物 (574 mg, 収率48%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.45 (s, 3 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.83 - 3.95 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 5.54 (br s, 1 H), 5.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.28 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H)。

【 0 4 9 8 】

参考例 5 5 5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 5 4 で得られた5-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (267 mg)、よう化メチル (2.61 g) および炭酸カリウム (430 mg) のアセトン (8 mL) 混合物を、24時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル75 : 25, v/v) に付し、表題化合物 (250 mg, 収率89%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.48 (s, 3 H), 3.14 - 3.26 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 1 H), 5.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.34 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H)。

【 0 4 9 9 】

参考例 5 6 エチル (2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 5 5 で得られた5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.14 - 3.25 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.75 - 3.95 (m, 2 H), 4.16 (q, $J = 7.2$

10

20

30

40

50

Hz, 2 H), 5.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 5.94 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.31 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H)。

【0500】

参考例 57 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 56 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.28 (s, 3 H), 3.10 - 3.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 5.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 5.77 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.29 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 12.06 (s, 1 H)。

10

【0501】

参考例 58 5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

6-メトキシ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.57 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

20

【0502】

参考例 59 エチル (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 58 で得られた5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 12 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.65 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

30

【0503】

参考例 60 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 59 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 5.43 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.76 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 12.14 (s, 1 H)。

40

【0504】

参考例 61 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール

参考例 37 で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (4.08 g) をテトラヒドロフラン (24 mL) およびメタノール (6 mL) の混合溶媒に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (845 mg) を加え、0 で3時間撹拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (3.99 g, 収率97%) を無色結晶として得た

50

.70 (m, 1 H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0509】

参考例 6 6 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オール

氷浴で0 に冷却した参考例 6 5 で得られたエチル 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパノアート (4.11 g) のテトラヒドロフラン (24 mL) 溶液を攪拌しながら、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5Mトルエン溶液、20mL) を少しずつ加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、再び氷浴で0 に冷却した。この反応液を攪拌しながらメタノールおよび水を加え、混合物をセライトによりろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、表題化合物 (3.47 g, 収率96%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.44 - 1.56 (m, 2 H), 2.20 - 2.40 (m, 5 H), 3.39 - 3.47 (m, 5 H), 6.66 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【0510】

参考例 6 7 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸

参考例 6 2 で得られた[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアルデヒド (501 mg) を tert-ブチルアルコール (5.8 mL) および水 (1.2 mL) の混合溶媒に溶解させ、リン酸二水素ナトリウム (627 mg)、亜塩素酸ナトリウム (236 mg) および2-メチル-2-ブテン (611 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (412 mg, 収率78%) を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.17 (s, 3 H), 3.01 - 3.16 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 6.75 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 12.25 (br s, 1 H)。

【0511】

参考例 6 8 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸から、参考例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.09 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.49 - 2.53 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 12.07 (br s, 1 H)。

【0512】

参考例 6 9 エチル (2E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタ-2-エノアート

参考例 6 2 で得られた[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.18 - 1.29 (m, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.96 - 3.17 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 5.49 - 5.60 (m, 1 H), 6.65 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.71 - 6.82 (m, 1 H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【0513】

参考例 7 0 (2E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタ-2-エン酸

参考例 6 9 で得られたエチル (2E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタ-2-エノアートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.30 (s, 3 H), 3.37 - 3.52 (m, 5 H), 5.32 - 5.49 (m, 1 H), 5.88 - 5.98 (m, 1 H), 6.72 - 6.83 (m, 1 H), 6.96 - 7.07 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H), 12.11 (br s, 1 H)。

【 0 5 1 4 】

参考例 7 1 4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタン酸

参考例 7 0 で得られた(2E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタ-2-エン酸から、参考例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.95 - 2.32 (m, 7 H), 3.37 (s, 3 H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 5 1 5 】

参考例 7 2 2-{{5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 6 1 で得られた[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(3.52 g)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液を攪拌しながら、0 でメタンスルホニルクロリド(2.05 g)およびトリエチルアミン(1.94 g)を加え、室温で16時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解させ、フタルイミドカリウム(2.07 g)を加え、50 で16時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(3.23 g, 収率62%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.37 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 4.38 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 4 H)。

【 0 5 1 6 】

参考例 7 3 2-{{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 6 3 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノールから、参考例 7 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.23 (s, 3 H), 2.50 - 2.84 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.50 - 3.75 (m, 2 H), 6.65 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.80 - 6.96 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.68 (s, 4 H)。

【 0 5 1 7 】

参考例 7 4 2-{{3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 6 6 で得られた3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オールから、参考例 7 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.55 - 1.73 (m, 2 H), 2.15 - 2.54 (m, 5 H), 3.42 - 3.56 (m, 5 H), 6.58 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.88 - 6.97 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 7.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.97 (m, 4 H)。

【0518】

参考例 7 5 1-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン

参考例 7 2 で得られた 2-{[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (543 mg) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に攪拌しながら、35%ヒドラジン水溶液 (1.23 g) を加え、16時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (305 mg, 収率83%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.25 (br s, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.40 - 3.55 (m, 5 H), 6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0519】

参考例 7 6 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンアミン

参考例 7 3 で得られた 2-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから、参考例 7 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.12 - 1.32 (m, 2 H), 2.24 - 2.44 (m, 5 H), 2.60 (br s, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 6.67 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0520】

参考例 7 7 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-アミン

参考例 7 4 で得られた 2-{3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから、参考例 7 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.07 - 1.23 (m, 2 H), 1.34 - 1.46 (m, 2 H), 2.15 - 2.36 (m, 5 H), 2.50 (br s, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 6.67 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0521】

参考例 7 8 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパナール

セライト (4.00 g) のジクロロメタン (35 mL) 混合物を攪拌しながら、ニクロム酸ピリジニウム (4.00 g) を加え、室温で10分間攪拌した。この反応液に、参考例 6 6 で得られた 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オール (2.70 g) を加え、室温で18時間攪拌した。この反応液をセライトによりろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 50 : 50, v/v) に付し、表題化合物 (1.49 g, 収率56%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.31 (s, 3 H), 2.35 (dd, $J = 5.7, 1.9$ Hz, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 6.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H)。

【0522】

参考例 7 9 1-(4-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-5-カ

ルボニトリル

1H-インドール-5-カルボニトリルと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 6.90 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

【0523】

参考例80 エチル (2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例79で得られた1-(4-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-5-カルボニトリルとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例12と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.19 - 1.25 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 4.08 - 4.17 (m, 2 H), 5.60 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H)。

【0524】

参考例81 (2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例80で得られたエチル (2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例13と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.38 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.92 - 7.02 (m, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H)。

【0525】

参考例82 5-(6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

6-フルオロ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 6.76 - 6.82 (m, 2 H), 6.97 - 7.05 (m, 1 H), 7.17 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H)。

【0526】

参考例83 (2E)-3-[5-(6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例82で得られた5-(6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとマロン酸から、参考例2と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 5.33 - 5.42 (m, 1 H), 6.84 - 6.91 (m, 2 H), 7.01 - 7.11 (m, 2 H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1 H), 12.17 (br s, 1 H)。

【0527】

参考例84 5-(メトキシメチル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4-メトキシアセト酢酸メチル (3.48 g) のトルエン (110 mL) 溶液に、メチルヒドラジン (1.10 g) のトルエン (35 mL) 溶液を0 で20分間掛けて滴下した後、100 で1.5時間攪拌した。この反応液を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル-ヘキサンを加えて結晶化させることにより、表題化合物 (3.20 g, 収率95%) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.29 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 4.17 (s, 2 H)。

10

20

30

40

50

【 0 5 2 8 】

参考例 8 5 5-クロロ-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド
塩化ホスホリル (201 g) を 0 に冷却した N,N-ジメチルホルムアミド (31.9 g) に 30 分
間掛けて滴下した。この反応液に、参考例 8 4 で得られた 5-(メトキシメチル)-2-メチル-
2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (31.0 g) を加え、80 で 3 時間加熱撹拌した。この
反応液を室温に冷却後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 90 : 10 ~ 50 : 50、v/v) に付し、表
題化合物 (23.5 g, 収率 57%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.48 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.69 (s, 2 H), 9.90 (s, 1 H)。

10

【 0 5 2 9 】

参考例 8 6 5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-
ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-フルオロ-1H-インドールと参考例 8 5 で得られた 5-クロロ-3-(メトキシメチル)-1-メ
チル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得
た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.55 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 6.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.05 (m, 2 H), 7.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。

20

【 0 5 3 0 】

参考例 8 7 エチル (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-
メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 8 6 で得られた 5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-
メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートか
ら、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.18 - 1.26 (m, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.54 - 4.64 (m, 2 H), 5.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.88 - 7.04 (m, 2 H), 7.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1 H)。

30

【 0 5 3 1 】

参考例 8 8 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-メ
チル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 8 7 で得られたエチル (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メ
トキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方
法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 3.34 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.47 - 4.59 (m, 2 H), 5.47 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.15 (m, 3 H), 7.52 (dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 12.22 (br s, 1 H)。

40

【 0 5 3 2 】

参考例 8 9 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-
4-イル]アクリロニトリル

氷浴で 0 に冷却したジエチル (シアノメチル)ホスホナート (1.07 g) のテトラヒドロ
フラン (22 mL) 溶液を撹拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、263 mg) を加え、0
で 30 分間撹拌した。この反応液に、参考例 3 7 で得られた 5-(5-クロロ-1H-インドール-
1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.50 g) のテトラヒドロフラ
ン (8 mL) 溶液を 0 で加えた後、反応液を室温で 4 時間撹拌した。この反応液に水を加え
、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ
ン - 酢酸エチル 70 : 30、v/v) に付し、表題化合物 (1.49 g, 収率 92%) を無色非結晶性固

50

体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.41 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.83 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 2 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 0 5 3 3 】

参考例 9 0 (1Z,2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N'-ヒドロキシプロパ-2-エンイミドアミド

参考例 8 9 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリロニトリル (321 mg) のジメチルスルホキシド (11 mL) 溶液を攪拌しながら、塩化ヒドロキシルアンモニウム (377 mg) およびトリエチルアミン (54 9 mg) を加え、75 で3時間攪拌した。この反応液を室温に冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル35 : 65、v/v) に付し、表題化合物 (159 mg, 収率44%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.44 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.42 (br s, 2 H), 5.73 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 6.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H)。

【 0 5 3 4 】

参考例 9 1 5-クロロ-1-{4-[(2,2-ジエトキシエトキシ)メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インドール

参考例 6 1 で得られた[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (1.12 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、195 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に2-プロモ-1,1-ジエトキシエタン (1.20 g) を加え、80 で72時間攪拌した。この反応液を室温に冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル75 : 25、v/v) に付し、表題化合物 (1.05 g, 収率66%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 3.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 3.36 - 3.65 (m, 7 H), 4.08 - 4.26 (m, 2 H), 4.46 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 0 5 3 5 】

参考例 9 2 {[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}アセトアルデヒド

参考例 9 1 で得られた5-クロロ-1-{4-[(2,2-ジエトキシエトキシ)メチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インドール (1.03 g) のテトラヒドロフラン (5.3 mL) 溶液に、1規定塩酸 (5.3 mL) を加え50 で2.5時間攪拌した。この反応液を室温に冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v) に付し、表題化合物 (643 mg, 収率77%) を淡黄色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.38 (s, 3 H), 3.46 - 3.53 (m, 5 H), 3.89 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 2 H), 6.69 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 2 H), 7.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 9.53 (t, $J = 0.9$ Hz, 1 H)。

【 0 5 3 6 】

参考例 9 3 {[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メトキシ}酢酸

参考例 9 2 で得られた{[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾ

ール-4-イル]メトキシ}アセトアルデヒドから、参考例 6 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.26 (s, 3 H), 3.39 - 3.45 (m, 5 H), 3.81 (s, 2 H), 6.76 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【 0 5 3 7 】

参考例 9 4 (3E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-オキソプタ-3-エン酸

参考例 3 7 で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.03 g) をメタノール (18 mL) および水 (18 mL) の混合溶媒に溶解させ、ピルピン酸 (1.32 g) および炭酸ナトリウム (1.59 g) を加え、8時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (750 mg, 収率58%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.43 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 6.22 (d, $J = 16.7$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 13.92 (br s, 1 H)。

【 0 5 3 8 】

参考例 9 5 エチル (3E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-オキソプタ-3-エノアート

参考例 9 4 で得られた(3E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-オキソプタ-3-エン酸 (545 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に、塩酸 (0.5 mL) を加え、18時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル50:50, v/v) に付し、表題化合物 (403 mg, 収率68%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 - 1.29 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 4.18 - 4.28 (m, 2 H), 6.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.79 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【 0 5 3 9 】

参考例 9 6 エチル 4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシプタノアート

参考例 9 5 で得られたエチル (3E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-オキソプタ-3-エノアート (403 mg) をテトラヒドロフラン (15 mL) およびエタノール (15 mL) の混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素 (42 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (15 mL) およびエタノール (15 mL) の混合溶媒に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (41 mg) を加え、0 で3時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル50:50, v/v) に付し、表題化合物 (251 mg, 収率62%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.08 - 1.18 (m, 3 H), 1.48 - 1.78 (m, 2 H), 2.19 - 2.51 (m, 5 H), 2.65 (dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.47 (m, 3 H), 3.95 - 4.16 (m, 2 H), 6.65 - 6.69 (m, 1 H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 5.0, 3.3$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【 0 5 4 0 】

参考例 9 7 エチル 2-クロロ-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プタノアート

10

20

30

40

50

参考例 9 6 で得られたエチル 4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-ヒドロキシブタノアート (241 mg) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に、塩化チオニル (229 mg) を加え、22時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、濃縮した。残渣を分取HPLC「機器：ギルソン社ハイスルーブット精製システム、カラム：YMC Combiprep ODS-A, S-5 μ m, 50 x 20 mm、溶媒：A液；0.1% トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、グラジエントサイクル：0.00分 (A液 / B液 = 90 / 10)、1.00分 (A液 / B液 = 90 / 10)、4.20分 (A液 / B液 = 10 / 90)、5.40分 (A液 / B液 = 10 / 90)、5.50分 (A液 / B液 = 90 / 10)、5.60分 (A液 / B液 = 90 / 10)、流速：25 mL / min、検出法：UV 220 nm」を用いて精製し、表題化合物 (93.7 mg, 収率37%) を無色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.13 - 1.23 (m, 3 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.33 - 2.52 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 4.00 - 4.17 (m, 3 H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 0 5 4 1 】

参考例 9 8 ナトリウム シクロプロピルメタンスルホナート

(プロモメチル)シクロプロパン (3.00 g) を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (27 mL) に加え、24時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣にエタノールを加え、50 で30分間攪拌した。この混合物をろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣にトルエンを加え、さらに減圧下で濃縮した。残渣を乾燥し、表題化合物 (2.54 g, 収率72%) を無色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.12 - 0.19 (m, 2 H), 0.36 - 0.45 (m, 2 H), 0.86 - 0.99 (m, 1 H), 2.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H)。

【 0 5 4 2 】

参考例 9 9 ナトリウム 4-メチルペンタン-1-スルホナート

1-プロモ-4-メチルペンタンから、参考例 9 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.11 - 1.26 (m, 2 H), 1.43 - 1.62 (m, 3 H), 2.31 - 2.41 (m, 2 H)。

【 0 5 4 3 】

参考例 1 0 0 1-シクロプロピルメタンスルホンアミド

参考例 9 8 で得られたナトリウム シクロプロピルメタンスルホナート (961 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) およびテトラヒドロフラン (12 mL) の混合溶媒に溶解させ、塩化チオニル (1.45 g) を加え、3時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (12 mL) に溶解させ、0 で35%アンモニア水 (6 mL) に加えた。この反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮することにより、表題化合物 (579 mg, 収率70%) を淡黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.28 - 0.37 (m, 2 H), 0.51 - 0.64 (m, 2 H), 0.92 - 1.08 (m, 1 H), 3.14 - 3.29 (m, 2 H)。

【 0 5 4 4 】

参考例 1 0 1 4-メチルペンタン-1-スルホンアミド

参考例 9 9 で得られたナトリウム 4-メチルペンタン-1-スルホナートから、参考例 1 0 0 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.13 - 1.31 (m, 2 H), 1.46 - 1.75 (m, 3 H), 2.87 - 3.00 (m, 2 H)。

40

【 0 5 4 5 】

参考例 1 0 2 ベンジル (モルホリン-4-イルスルホニル)カルバマート

ベンジルアルコール (3.00 g) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に、0 で攪拌しながら、イソシアン酸クロロスルホニル (4.70 g) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液にピリジン (6.58 g) を加え、0 で1時間攪拌した。さらに、反応混合液にモルホリ

50

ン (9.67 g) を加え、室温で5時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (9.23 g, 収率99%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 3.15 - 3.21 (m, 4 H), 3.57 - 3.63 (m, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 7.31 - 7.45 (m, 5 H), 11.50 (br s, 1 H)。

【 0 5 4 6 】

参考例 1 0 3 ベンジル {[メチル(ペンチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびN-メチルペンタン-1-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.38 (m, 4 H), 1.48 - 1.61 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.17 - 3.26 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 5 H)。

【 0 5 4 7 】

参考例 1 0 4 ベンジル [(ブチルアミノ)スルホニル]カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびブタン-1-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.42 - 1.57 (m, 2 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 5.12 - 5.17 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 5 H), 7.50 (br s, 1 H)。

【 0 5 4 8 】

参考例 1 0 5 ベンジル {[(1-プロピルブチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびヘプタン-4-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.19 - 1.51 (m, 8 H), 3.27 - 3.42 (m, 1 H), 4.73 - 4.91 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 7.33 - 7.46 (m, 5 H)。

【 0 5 4 9 】

参考例 1 0 6 ベンジル {[(1-エチルプロピル)アミノ]スルホニル}カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびペンタン-3-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6 H), 1.35 - 1.59 (m, 4 H), 3.16 - 3.36 (m, 1 H), 4.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 5 H)。

【 0 5 5 0 】

参考例 1 0 7 ベンジル [(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびシクロヘキシルアミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.95 - 1.37 (m, 6 H), 1.48 - 1.74 (m, 2 H), 1.77 - 1.94 (m, 2 H), 2.97 - 3.33 (m, 1 H), 4.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 7.29 (br s, 1 H), 7.37 (s, 5 H)。

【 0 5 5 1 】

参考例 1 0 8 ベンジル {[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

ベンジルアルコール (12.08 g) のアセトニトリル (250 mL) 溶液に、0 で攪拌しながら、イソシアン酸クロロスルホニル (9.75 mL) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液にピリジン (17.9 mL) を加え、0 で1時間攪拌した。さらに、反応混合液にシクロプロピルメチルアミン (11.92 g) を加え、室温で5時間攪拌した。この反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (21.22 g, 収率67%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.10 - 0.18 (m, 2 H), 0.45 - 0.54 (m, 2 H), 0.82 - 1.

10

20

30

40

50

04 (m, 1 H), 2.90 (dd, $J = 7.2, 5.8$ Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 5.22 (br s, 1 H), 7.30 (br s, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 5 H)。

【0552】

参考例 109 モルホリン-4-スルホンアミド

参考例 102 で得られたベンジル (モルホリン-4-イルスルホニル)カルバマート (9.23 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (100 mL) の混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素 (923 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (4.93 g, 収率97%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.13 - 3.20 (m, 4 H), 3.77 - 3.82 (m, 4 H), 4.43 (br s, 2 H)。

10

【0553】

参考例 110 N-メチル-N-ペンチルスルファミド

参考例 103 で得られたベンジル {[メチル(ペンチル)アミノ]スルホニル}カルバマートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.94 (m, 3 H), 1.23 - 1.40 (m, 4 H), 1.53 - 1.65 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 3.06 - 3.14 (m, 2 H), 4.59 (br s, 2 H)。

【0554】

参考例 111 N-ブチルスルファミド

参考例 104 で得られたベンジル [(ブチルアミノ)スルホニル]カルバマートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.31 - 1.47 (m, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 2 H), 3.07 - 3.19 (m, 2 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.63 (br s, 2 H)。

20

【0555】

参考例 112 N-(1-プロピルブチル)スルファミド

参考例 105 で得られたベンジル {[1-プロピルブチル)アミノ]スルホニル}カルバマートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H), 1.27 - 1.66 (m, 8 H), 3.29 - 3.50 (m, 1 H), 4.15 (br s, 1 H), 4.50 (br s, 2 H)。

30

【0556】

参考例 113 N-(1-エチルプロピル)スルファミド

参考例 106 で得られたベンジル {[1-エチルプロピル)アミノ]スルホニル}カルバマートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6 H), 1.26 - 1.78 (m, 4 H), 3.05 - 3.46 (m, 1 H), 4.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.55 (br s, 2 H)。

【0557】

参考例 114 N-シクロヘキシルスルファミド

参考例 107 で得られたベンジル [(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]カルバマートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.06 - 1.49 (m, 6 H), 1.49 - 1.83 (m, 2 H), 1.93 - 2.14 (m, 2 H), 3.09 - 3.42 (m, 1 H), 4.51 (br s, 1 H), 4.74 (br s, 2 H)。

40

【0558】

参考例 115 N-(シクロプロピルメチル)スルファミド

参考例 108 で得られたベンジル {[シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}カルバマート (20.30 g) をテトラヒドロフラン (150 mL) およびエタノール (150 mL) の混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素 (30.39 g) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (9.37 g, 収率87%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.17 - 0.31 (m, 2 H), 0.49 - 0.64 (m, 2 H), 0.94 - 1.14 (m, 2 H), 3.09 - 3.42 (m, 1 H), 4.51 (br s, 1 H), 4.74 (br s, 2 H)。

50

18 (m, 1 H), 3.00 (dd, J = 7.2, 6.0 Hz, 2 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.51 (br s, 2 H)。

【 0 5 5 9 】

参考例 1 1 6 エチル N-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}スルホニル)グリシナート

ベンジルアルコール (2.01 g) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、0 で攪拌しながら、イソシアン酸クロロスルホニル (1.70 mL) を加え、30分間攪拌した。この反応液にピリジン (3.0 mL) を加え、0 で1時間攪拌した。さらに、反応混合液にグリシンエチルエステル塩酸塩 (3.90 g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.4 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。この反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (5.70 g, 収率96%) を tetartrate 無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.96 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 5.61 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.31 - 7.49 (m, 5 H)。

【 0 5 6 0 】

参考例 1 1 7 エチル N-(アミノスルホニル)グリシナート

参考例 1 1 6 で得られたエチル N-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}スルホニル)グリシナートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.94 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.80 (br s, 2 H), 5.09 (br s, 1 H)。

【 0 5 6 1 】

参考例 1 1 8 ベンジル (1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルスルホニル)カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.66 - 1.86 (m, 4 H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 4 H), 3.97 (s, 4 H), 5.18 (s, 2 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.30 - 7.44 (m, 5 H)。

【 0 5 6 2 】

参考例 1 1 9 ベンジル {(3-イソプロポキシプロピル)アミノ}スルホニル}カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび3-イソプロポキシプロパン-1-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.70 - 1.91 (m, 2 H), 3.04 - 3.34 (m, 2 H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.52 - 3.59 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.85 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.31 (br s, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 5 H)。

【 0 5 6 3 】

参考例 1 2 0 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-スルホンアミド

参考例 1 1 8 で得られたベンジル (1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルスルホニル)カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.83 (t, J = 5.9 Hz, 4 H), 3.32 (t, J = 5.8 Hz, 4 H), 3.98 (s, 4 H), 4.38 (br s, 2 H)。

【 0 5 6 4 】

参考例 1 2 1 N-(3-イソプロポキシプロピル)スルファミド

参考例 1 1 9 で得られたベンジル {(3-イソプロポキシプロピル)アミノ}スルホニル}カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.57 - 1.98 (m, 2 H), 3.27 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.33 - 3.69 (m, 3 H), 4.54 (br s, 2 H), 5.15 (br s, 1 H)。

。

【 0 5 6 5 】

参考例 1 2 2 ベンジル {[(シクロヘキシルメチル) アミノ] スルホニル } カルバマート
 ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび1-シクロヘキシルメタンア
 ミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.78 - 0.98 (m, 2 H), 1.04 - 1.32 (m, 3 H), 1.32 - 1.53 (m, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 5 H), 2.70 - 2.94 (m, 2 H), 5.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.31 - 7.43 (m, 5 H)。

【 0 5 6 6 】

参考例 1 2 3 N-(シクロヘキシルメチル)スルファミド

参考例 1 2 2 で得られたベンジル {[(シクロヘキシルメチル) アミノ] スルホニル } カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.83 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 3 H), 1.42 - 1.55 (m, 1 H), 1.62 - 1.84 (m, 5 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 4.30 (br s, 1 H), 4.48 (br s, 2 H)。

10

【 0 5 6 7 】

参考例 1 2 4 ベンジル {[(3-メチルブチル) アミノ] スルホニル } カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび3-メチルブタン-1-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.50 - 1.73 (m, 1 H), 2.95 - 3.13 (m, 2 H), 5.11 (br s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 7.38 - 7.56 (m, 6 H)。

20

【 0 5 6 8 】

参考例 1 2 5 N-(3-メチルブチル)スルファミド

参考例 1 2 4 で得られたベンジル {[(3-メチルブチル) アミノ] スルホニル } カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.36 - 1.54 (m, 2 H), 1.59 - 1.75 (m, 1 H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 4.32 (br s, 3 H)。

【 0 5 6 9 】

参考例 1 2 6 ベンジル [(プロピルアミノ)スルホニル]カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびプロパン-1-アミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.12 - 1.56 (m, 2 H), 2.75 - 2.86 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 7.14 - 7.41 (m, 5 H), 7.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H)。

30

【 0 5 7 0 】

参考例 1 2 7 N-プロピルスルファミド

参考例 1 2 6 で得られたベンジル [(プロピルアミノ)スルホニル]カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 3.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.47 (br s, 3 H)。

40

【 0 5 7 1 】

参考例 1 2 8 エチル (2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 で得られた5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.05 - 1.33 (m, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.98 - 4.22 (m, 2 H), 5.54 - 5.73 (m, 1 H), 6.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.65 - 7.78 (m, 1 H)。

【 0 5 7 2 】

50

参考例 1 2 9 エチル (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 2 8 で得られたエチル (2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (5.00 g) のアセトニトリル (75 mL) 溶液に、室温下 N-クロロコハク酸イミド (2.16 g) を加え、室温で 2 時間、さらに 50 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 60 : 40 ~ 40 : 60, v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (4.50 g, 収率 81%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.71 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.65 - 7.77 (m, 1 H)。

【 0 5 7 3 】

参考例 1 3 0 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 2 9 で得られたエチル (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.44 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 7.61 - 7.77 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 12.20 (br s, 1 H)。

【 0 5 7 4 】

参考例 1 3 1 5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと 5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.55 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H), 9.62 (s, 1 H)。

【 0 5 7 5 】

参考例 1 3 2 エチル (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 3 1 で得られた 5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.60 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1 H), 8.39 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 5 7 6 】

参考例 1 3 3 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 3 2 で得られたエチル (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 5.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.17 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.39 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 12.22 (br s, 1 H)。

【 0 5 7 7 】

参考例 1 3 4 1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラ

ゾール-4-カルバルデヒド

3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.98 - 7.11 (m, 1 H), 7.21 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H)。

【0578】

参考例135 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例134で得られた1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例12と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.76 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)。

【0579】

参考例136 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例135で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例13と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.36 (s, 6 H), 3.47 (s, 3 H), 5.54 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.13 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 12.19 (br s, 1 H)。

【0580】

参考例137 5-(1H-インドール-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル]ボロン酸 (2.01 g)、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.44 g)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (8.0 mL) および1,2-ジメトキシエタン (16 mL) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.45 g) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、12時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル95 : 5 ~ 80 : 20, v/v) に付し、tert-ブチル 3-(4-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラートと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの混合物 (2.86 g) を褐色固体として、また表題化合物 (0.44 g, 収率24%) を淡褐色固体として得た。

上記で得られたtert-ブチル 3-(4-ホルミル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インドール-1-カルボキシラートと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの混合物 (2.86 g) について、4M塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (45 mL) に溶解し、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50 ~ 0 : 100, v/v) に付し、表題化合物 (1.01 g, 収率54%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.57 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 7.03 - 7.73 (m, 5 H), 8.65 (br s, 1 H), 9.66 (s, 1 H)。

【0581】

10

20

30

40

50

参考例 1 3 8 1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 1 3 7 で得られた5-(1H-インドール-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.42 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、攪拌しながら60%水素化ナトリウム (油性、285 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、よう化メチル (0.58 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に、1規定塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル90 : 10 ~ 65 : 35、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.15 g, 収率77%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.07 - 7.57 (m, 5 H), 9.65 (s, 1 H)。

【 0 5 8 2 】

参考例 1 3 9 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 3 8 で得られた1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 6.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.66 (m, 6 H)。

【 0 5 8 3 】

参考例 1 4 0 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 3 9 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.36 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.88 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.16 (m, 1 H), 7.20 - 7.36 (m, 3 H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 11.91 (br s, 1 H)。

【 0 5 8 4 】

参考例 1 4 1 1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

3-メチル-1H-インダゾールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 3 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.56 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 6.87 - 7.88 (m, 4 H), 9.58 (s, 1 H)。

【 0 5 8 5 】

参考例 1 4 2 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 4 1 で得られた1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.72 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.35 (m, 2 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H)。

【 0 5 8 6 】

参考例 1 4 3 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

10

20

30

40

50

参考例 1 4 2 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.39 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 5.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 12.17 (br s, 1 H)。

【 0 5 8 7 】

参考例 1 4 4 エチル (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

10

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-オール (5.27 g) のアセトン (300 mL) 溶液に、ジメチル硫酸 (4.10 mL) および炭酸カリウム (5.50 g) を加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) に溶解し、攪拌しながら5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (7.47 g) および60%水素化ナトリウム (油性、2.36 g) を加え、80 °C で15時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル90 : 10 ~ 75 : 25、v/v) に付し、褐色固体 (7.53 g) を得た。

得られた褐色固体 (7.53 g) のエタノール (60 mL) 溶液に、エチル (ジエトキシホスホリル)アセタート (9.37 g) およびナトリウムエトキシド (3.79 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル90 : 10 ~ 65 : 35、v/v) に付し、残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.36 g, 収率14%) を無色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.77 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.54 - 6.76 (m, 2 H), 6.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)。

30

【 0 5 8 8 】

参考例 1 4 5 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 4 4 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 5.60 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.50 - 6.84 (m, 2 H), 7.12 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 12.15 (br s, 1 H)。

40

【 0 5 8 9 】

参考例 1 4 6 tert-ブチル (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 3 7 で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.42 (s, 9 H), 2.45 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 5.61 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

50

【 0 5 9 0 】

参考例 1 4 7 tert-ブチル trans-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパンカルボキシラート

トリメチルスルホキソニウムヨージド (4.71 g) のジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液に、攪拌しながら室温下60%水素化ナトリウム (油性、856 mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液に、攪拌しながら参考例 1 4 6 で得られたtert-ブチル (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル] アクリラート (3.97 g) のジメチルスルホキシド (60 mL) 溶液を加え、室温で48時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル100 : 0 ~ 60 : 40、v/v) に付し、表題化合物 (2.21 g, 収率54%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.36 - 0.65 (m, 1 H), 0.99 - 1.22 (m, 2 H), 1.26 (s, 5 H), 1.33 (s, 4 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.47 (s, 1.5 H), 3.49 (s, 1.5 H), 6.53 - 6.72 (m, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 11.0, 3.4$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 0 5 9 1 】

参考例 1 4 8 trans-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパンカルボン酸

参考例 1 4 7 で得られたtert-ブチル trans-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパンカルボキシラート (2.15 g) を、4M 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (10 mL) に溶解し、室温で3時間、50 で12時間攪拌した。室温に冷ました後、反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (0.52 g, 収率43%) を無色結晶 (酢酸エチル0.05mol/mol溶媒和物) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.40 - 0.60 (m, 1 H), 0.71 - 0.87 (m, 0.5 H), 0.88 - 1.03 (m, 0.5 H), 1.11 - 1.24 (m, 0.5 H), 1.25 - 1.38 (m, 0.5 H), 1.80 - 1.97 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 3.38 (s, 1.5 H), 3.38 (s, 1.5 H), 6.76 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1 H), 7.04 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 1 H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.74 (t, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 12.09 (br s, 1 H)。

【 0 5 9 2 】

参考例 1 4 9 5-シクロプロピル-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

3-シクロプロピル-3-オキソプロピオン酸メチル (39.8 g) のトルエン (150 mL) 溶液に、メチルヒドラジン (13.0 g) を加え、4時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させることにより、表題化合物 (37.9 g, 収率98%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.74 - 0.82 (m, 2 H), 0.92 - 1.01 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 1 H), 3.05 (s, 2 H), 3.26 (s, 3 H)。

【 0 5 9 3 】

参考例 1 5 0 5-クロロ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

塩化ホスホリル (165 g) を0 に冷却したN,N-ジメチルホルムアミド (19.0 g) に25分間掛けて滴下した。この反応液に、参考例 1 4 9 で得られた5-シクロプロピル-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン (29.7 g) を加え、100 で2時間加熱攪拌した。この反応液を室温に冷却後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル85 : 15、v/v) に付し、表題化合物 (39.1 g, 収率98%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 - 1.03 (m, 4 H), 2.39 - 2.51 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 9.91 (s, 1 H)。

【 0 5 9 4 】

10

20

30

40

50

参考例 1 5 1 ベンジル [(エチルアミノ)スルホニル]カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびエタンアミンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.13 - 1.20 (m, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 5.17 - 5.21 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 5 H), 7.64 (br s, 1 H)。

【 0 5 9 5 】

参考例 1 5 2 N-エチルスルファミド

参考例 1 5 1 で得られたベンジル [(エチルアミノ)スルホニル]カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.03 - 1.10 (m, 3 H), 2.84 - 2.95 (m, 2 H), 6.37 - 6.49 (m, 3 H)。

【 0 5 9 6 】

参考例 1 5 3 3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-フルオロ-1H-インドールと参考例 1 5 0 で得られた5-クロロ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.99 - 1.11 (m, 4 H), 2.50 - 2.61 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 6.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 7.22 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

【 0 5 9 7 】

参考例 1 5 4 エチル (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 5 3 で得られた3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 - 1.07 (m, 4 H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.79 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.88 - 7.03 (m, 2 H), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H)。

【 0 5 9 8 】

参考例 1 5 5 (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 5 4 で得られたエチル (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.77 - 1.02 (m, 4 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 5.49 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.11 (m, 2 H), 7.15 - 7.22 (m, 1 H), 7.52 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 12.15 (br s, 1 H)。

【 0 5 9 9 】

参考例 1 5 6 エチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 7 で得られたエチル (2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートの (31.9 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液を攪拌しながら、三臭化ほう素 (1Mジクロロメタン溶液、154 mL) を -78 で滴下して、-78 で3時間攪拌した。反応混合物にエタノール (100 mL) を加えてクエンチし、反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 50 : 50, v/v) に付

10

20

30

40

50

し、表題化合物 (18.9 g, 収率76%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.64 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.69 - 6.73 (m, 1 H), 6.83 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.30 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)。

【0600】

参考例 157 エチル (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(2-オキソプロポキシ)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 156 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (2.02 g) のアセトン (10 mL) 溶液に、ククロアセトン (689 mg)、炭酸カリウム (1.28 g) およびよう化ナトリウム (1.28 g) を加え、50 で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (2.26 g, 収率95%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.18 - 1.25 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.48 - 3.52 (m, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 5.55 - 5.68 (m, 1 H), 6.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H)。

【0601】

参考例 158 エチル (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 156 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (1.08 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、プロモエチルメチルエーテル (553 mg)、炭酸カリウム (688 mg) およびよう化ナトリウム (995 mg) を加え、80 で16時間攪拌した。反応液を室温に冷却し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50, v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.26 g, 収率99%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.16 - 1.25 (m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.48 - 3.52 (m, 3 H), 3.70 - 3.77 (m, 2 H), 4.03 - 4.17 (m, 4 H), 5.55 - 5.68 (m, 1 H), 6.41 - 6.48 (m, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【0602】

参考例 159 (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

参考例 158 で得られたエチル (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.61 (t, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 3.92 - 4.11 (m, 2 H), 5.38 - 5.48 (m, 1 H), 6.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 12.15 (br s, 1 H)。

【0603】

参考例 160 エチル (2E)-3-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 156 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3

-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートとプロモメチルシクロプロパンから、参考例 1 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.29 - 0.36 (m, 2 H), 0.58 - 0.66 (m, 2 H), 1.17 - 1.29 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.64 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【 0 6 0 4 】

参考例 1 6 1 (2E)-3-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

参考例 1 6 0 で得られたエチル (2E)-3-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.24 - 0.32 (m, 2 H), 0.47 - 0.56 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.66 - 3.80 (m, 2 H), 5.42 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 12.13 (br s, 1 H)。

【 0 6 0 5 】

参考例 1 6 2 エチル (2E)-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 5 6 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (1.54 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液にイソプロパノール (426 mg)、トリブチルホスフィン (1.91 g) を加え、撹拌しながら 1,1'-アゾジカルボニルジピペリジン (2.38 g) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 70 : 30、v/v) に付し、表題化合物 (1.66 g, 収率 96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.19 - 1.24 (m, 3 H), 1.29 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 6 H), 2.46 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.42 - 4.52 (m, 1 H), 5.66 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.68 - 6.71 (m, 1 H), 6.86 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)。

【 0 6 0 6 】

参考例 1 6 3 (2E)-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 6 2 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.20 (dd, $J = 9.5, 5.9$ Hz, 6 H), 2.38 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.46 - 4.56 (m, 1 H), 5.41 - 5.49 (m, 1 H), 6.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 12.19 (br s, 1 H)。

【 0 6 0 7 】

参考例 1 6 4 ベンジル {[(アリルオキシ) アミノ] スルホニル } カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび O-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩から、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 4.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.27 - 5.39

10

20

30

40

50

(m, 2 H), 5.85 - 6.00 (m, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 5 H), 7.50 (br s, 1 H), 7.83 (s, 1 H)。

【 0 6 0 8 】

参考例 1 6 5 N-プロポキシスルファミド

参考例 1 6 4 で得られたベンジル {[(アリルオキシ) アミノ] スルホニル } カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.60 - 1.74 (m, 2 H), 3.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 5.17 (br s, 2 H)。

【 0 6 0 9 】

参考例 1 6 6 エチル (2E)-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート 10

参考例 1 5 6 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートとエタノールから、参考例 1 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.64 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【 0 6 1 0 】

参考例 1 6 7 (2E)-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 20

参考例 1 6 6 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.84 - 4.02 (m, 2 H), 5.38 - 5.47 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 12.14 (br s, 1 H)。

【 0 6 1 1 】

参考例 1 6 8 エチル (2E)-3-{5-[6-(2-tert-ブトキシ-1-メチル-2-オキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート 30

参考例 1 5 6 で得られたエチル (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートと2-プロモプロピオン酸tert-ブチルエステルから、参考例 1 5 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.35 (d, $J = 3.8$ Hz, 9 H), 1.53 - 1.60 (m, 3 H), 2.45 (d, $J = 3.4$ Hz, 3 H), 3.44 - 3.50 (m, 3 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 4.49 - 4.59 (m, 1 H), 5.61 (dd, $J = 16.3, 8.0$ Hz, 1 H), 6.40 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.92 (m, 1 H), 6.97 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【 0 6 1 2 】

参考例 1 6 9 2-[(1-{4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インドール-6-イル)オキシ]プロパン酸 40

参考例 1 6 8 で得られたエチル(2E)-3-{5-[6-(2-tert-ブトキシ-1-メチル-2-オキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート (2.51 g) のトリフルオロ酢酸 (20 mL) 溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (1.81 g, 収率83%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.44 (dd, $J = 6.8, 1.5$ H) 50

z, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.46 (d, J = 7.9 Hz, 3 H), 3.99 - 4.09 (m, 2 H), 4.71 - 4.86 (m, 1 H), 5.49 (dd, J = 20.5, 16.2 Hz, 1 H), 6.45 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 16.3, 6.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 12.95 (br s, 1 H)。

【 0 6 1 3 】

参考例 1 7 0 エチル (2E)-3-{5-[6-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 1 6 9 で得られた2-[(1-{4-[(1E)-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-1H-インドール-6-イル)オキシ]プロパン酸 (201 mg) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.1 mL) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にオキサリルクロリド (96.3 mg) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣にテトラヒドロフラン (5 mL) および水 (0.5 mL) を加え、さらに水素化ホウ素ナトリウム (28.7 mg) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン - 酢酸エチル35 : 65、v/v) に付し、表題化合物 (97.3 mg, 収率50%) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.18 - 1.26 (m, 6 H), 2.47 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.38 - 4.47 (m, 1 H), 5.66 (dd, J = 16.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 16.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

【 0 6 1 4 】

参考例 1 7 1 エチル (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 1 7 0 で得られたエチル (2E)-3-{5-[6-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート (656 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、102 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液による化メチル (0.16 mL) を加え、室温で48時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン - 酢酸エチル65 : 35、v/v) に付し、表題化合物 (496 mg, 収率73%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.17 - 1.30 (m, 6 H), 2.46 (s, 3 H), 3.38 (d, J = 1.5 Hz, 3 H), 3.42 - 3.59 (m, 5 H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.41 - 4.52 (m, 1 H), 5.57 - 5.69 (m, 1 H), 6.50 - 6.54 (m, 1 H), 6.71 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 6.99 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H)。

【 0 6 1 5 】

参考例 1 7 2 (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

参考例 1 7 1 で得られたエチル (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.15 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.24 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 4.47 - 4.57 (m, 1 H), 5.44 (dd, J = 16.2, 4.3 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.41 (dd, J = 3.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 1 H), 12.17 (br s, 1 H)。

【 0 6 1 6 】

参考例 1 7 3 1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-メチル-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.47 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 6.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.02 (m, 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.15 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H)。

【 0 6 1 7 】

参考例 1 7 4 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 1 7 3 で得られた1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.44 - 2.49 (m, 6 H), 3.49 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.64 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 7.30 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H)。

【 0 6 1 8 】

参考例 1 7 5 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 1 7 4 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.35 - 2.42 (m, 6 H), 3.47 (s, 3 H), 5.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.90 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 12.15 (br s, 1 H)。

【 0 6 1 9 】

参考例 1 7 6 ベンジル (ピペリジン-1-イルスルホニル)カルバマート

ベンジルアルコールとイソシアン酸クロロスルホニルおよびピペリジンから、参考例 1 0 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.46 - 1.69 (m, 6 H), 3.27 - 3.35 (m, 4 H), 5.17 (s, 2 H), 7.37 (s, 5 H)。

【 0 6 2 0 】

参考例 1 7 7 ピペリジン-1-スルホンアミド

参考例 1 7 6 で得られたベンジル (ピペリジン-1-イルスルホニル)カルバマートから、参考例 1 0 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.47 - 1.58 (m, 2 H), 1.63 - 1.73 (m, 4 H), 3.11 - 3.16 (m, 4 H), 4.79 (br s, 2 H)。

【 0 6 2 1 】

参考例 1 7 8 (E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

tert-ブチル {(ジフェニルホスホリル)メチル}スルホニルカルバマート (3.46 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (73 mL) 溶液を 0 で攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、876 mg) を加え、0 で1時間攪拌した。反応液に参考例 3 7 で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.0 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 55 : 45, v/v) に付し、無色油状物を得た。この無色油状物にトリフルオロ酢

10

20

30

40

50

酸 (15 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (2.52 g, 収率95%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.42 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 5.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0622】

参考例 179 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 178 で得られた (E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド (2.18 g) のテトラヒドロフラン (31 mL) およびエタノール (31 mL) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (218 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去したのち、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.65 g, 収率75%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.31 (s, 3 H), 2.71 - 2.82 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.43 (br s, 2 H), 6.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0623】

参考例 180 (E)-2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 24 で得られた5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル {(ジフェニルホスホリル)メチル}スルホニルカルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.44 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.46 (br s, 2 H), 5.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.80 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 - 6.99 (m, 1 H), 7.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)。

【0624】

参考例 181 2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 180 で得られた (E)-2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.22 (s, 3 H), 2.44 - 2.56 (m, 1 H), 2.60 - 2.72 (m, 1 H), 2.75 - 2.92 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 6.77 (s, 2 H), 6.80 - 6.83 (m, 1 H), 7.04 - 7.07 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)。

【0625】

参考例 182 5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

氷浴で0 に冷却した5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (2.91 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、970 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.93 g) を0 で加えたのち、反応混合物を80 で30分間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリ

10

20

30

40

50

カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル60 : 40、v/v）に付し、表題化合物（1.55 g，収率30%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.55 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 6.74 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。

【0626】

参考例 183 (E)-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 182 で得られた5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル {[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.36 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 6.09 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 3 H), 7.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.33 (m, 2 H)。

【0627】

参考例 184 2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 183 で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.21 (s, 3 H), 2.53 - 2.60 (m, 2 H), 2.86 - 2.94 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 6.74 (s, 2 H), 6.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.27 (q, $J = 2.3$ Hz, 2 H)。

【0628】

参考例 185 (E)-2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 20 で得られた5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル {[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.43 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 5.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 7.36 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1 H)。

【0629】

参考例 186 2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 185 で得られた(E)-2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.22 (s, 3 H), 2.55 - 2.71 (m, 2 H), 2.75 - 2.94 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 6.74 - 6.79 (m, 3 H), 7.01 - 7.07 (m, 2 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H)。

【0630】

参考例 187 (E)-2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 11 で得られた1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル {[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.41 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 6.07 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 8.03 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)

10

20

30

40

50

).

【0631】

参考例 188 2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 187 で得られた(E)-2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.35 (s, 3 H), 2.73 - 3.24 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 4.99 (s, 2 H), 6.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1 H), 8.04 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)。

10

【0632】

参考例 189 (E)-2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 58 で得られた5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル {[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 6.08 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.81 - 6.89 (m, 4 H), 7.36 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

20

【0633】

参考例 190 2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 189 で得られた(E)-2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.30 (s, 3 H), 2.71 - 2.84 (m, 2 H), 2.86 - 2.97 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 6.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.64 - 6.67 (m, 1 H), 6.85 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

30

【0634】

参考例 191 5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

氷浴で0 に冷却した5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.22 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、340 mg) を加え、0 で20分間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.51 g) を0 で加えたのち、反応混合物を100 で3.5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル80 : 20、

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.81 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H)。

【0635】

参考例 192 (E)-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

tert-ブチル {[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマート (2.46 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、0 で攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、645 mg) を加え、0 で1時間攪拌した。反応液に参考例 191 で得られた5-(5-

50

クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.71 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。この残渣にトリフルオロ酢酸 (52 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル65 : 35、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.51 g, 収率72%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 3.66 (s, 3 H), 5.86 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.89 - 7.08 (m, 4 H), 7.91 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.32 - 8.38 (m, 2 H)。

【0636】

参考例 193 2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 192 で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド (1.36 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) およびエタノール (30 mL) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (136 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去したのち、ろ液を濃縮した。この残渣のテトラヒドロフラン (30 mL) およびエタノール (30 mL) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (136 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去したのち、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.22 g, 収率90%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.67 - 2.75 (m, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 6.82 - 6.89 (m, 3 H), 7.92 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 2 H)。

【0637】

参考例 194 (E)-2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチレンスルホンアミド

参考例 41 で得られた1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル [(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニルカルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.46 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 5.88 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

【0638】

参考例 195 2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド

参考例 194 で得られた(E)-2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.24 (s, 3 H), 2.42 - 2.54 (m, 1 H), 2.60 - 2.73 (m, 1 H), 2.77 - 2.95 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 6.76 (s, 2 H), 6.94 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

【0639】

参考例 196 ブチル スルファマート

氷浴で0 に冷却したイソシアン酸クロロスルホニル (2.86 g) に、ぎ酸 (930 mg) を加え、5分間激しく攪拌した。さらに、反応混合物にアセトニトリル (10 mL) を加え、0 で1時間、室温で7時間攪拌した。続いて、反応液にブタノール (1.00 g) およびピリジン (1.60 g) のアセトニトリル (9 mL) 溶液を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水

10

20

30

40

50

を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮することにより、表題化合物(2.09 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 - 0.99 (m, 3 H), 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 4.98 (br s, 2 H)。

【0640】

参考例197 N-{[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}スルファミド

参考例37で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド(321 mg)のエタノール(5.8 mL)溶液にスルファミド(946 mg)を加え、24時間加熱還流した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム(48.8 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル35:65, v/v)に付し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(100 mg, 収率24%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.36 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.85 - 4.00 (m, 2 H), 4.04 - 4.15 (m, 3 H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0641】

参考例198 5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドールと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.58 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.55 (s, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

【0642】

参考例199 (E)-2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例198で得られた5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル{[(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマートから、参考例178と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.45 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 5.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.70 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H)。

【0643】

参考例200 2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例199で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例179と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.23 (s, 3 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 2.78 - 2.93 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 7.41 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H)。

【0644】

参考例201 1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

氷浴で0 に冷却した5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(8.08 g)の

N,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、1.89 g) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (6.25 g) を0 で加えたのち、反応混合物を80 で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル70 : 30、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (8.40 g, 収率69%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.57 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.89 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 9.63 (s, 1 H)。

10

【 0 6 4 5 】

参考例 2 0 2 エチル (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート

参考例 2 0 1 で得られた1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.71 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

20

【 0 6 4 6 】

参考例 2 0 3 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸

参考例 2 0 2 で得られたエチル (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.39 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 5.48 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 12.21 (br s, 1 H)。

30

【 0 6 4 7 】

参考例 2 0 4 1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

氷浴で0 に冷却した5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.70 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、561 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.85 g) を0 で加えたのち、反応混合物を80 で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル70 : 30、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (1.42 g, 収率48%) を無色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.46 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.80 - 7.83 (m, 1 H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

【 0 6 4 8 】

参考例 2 0 5 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

氷浴で0 に冷却したエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート (1.38 g) のテトラヒドロフラン (46 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、269 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、参考例 2 0 4 で得られた1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.42 g) の

50

テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を0 で加えたのち、反応混合物を0 で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、表題化合物 (1.61 g, 収率89%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.44 - 2.47 (m, 6 H), 3.58 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.69 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【0649】

参考例 206 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 205 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリレート (1.59 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) およびエタノール (25 mL) の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (9.8 mL) を加え、60 で3時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、濃縮し、硫酸水素カリウム (1.33 g) の水溶液 (15 mL) を残渣の水溶液 (20 mL) に加えて中和し、析出した結晶をろ取した。結晶を酢酸エチルに溶解させ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (1.14 g, 収率79%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 12.14 (br s, 1 H)。

【0650】

参考例 207 (E)-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチレンスルホンアミド

tert-ブチル {(ジフェニルホスホリル)メチル}スルホニルカルバマート (8.92 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (180 mL) 溶液を0 で攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、2.33 g) を加え、0 で1時間攪拌した。反応液に参考例 201 で得られた1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (5.79 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。この残渣にトリフルオロ酢酸 (50 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (6.36 g, 収率88%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.86 (s, 2 H), 7.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。

【0651】

参考例 208 2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチレンスルホンアミド

参考例 207 で得られた (E)-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチレンスルホンアミド (6.31 g) のテトラヒドロフラン (80 mL) およびエタノール (80 mL) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (631 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去したのち、ろ液を濃縮した。この残渣のテトラヒドロフラン (80 mL) およびエタノ

10

20

30

40

50

ール (80 mL) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (631 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去したのち、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (6.11 g, 収率96%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.22 (s, 3 H), 2.53 - 2.63 (m, 2 H), 2.92 (t, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 6.74 (s, 2 H), 6.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。

【0652】

参考例 209 (E)-2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 204 で得られた1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとtert-ブチル [(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニルカルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.36 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.76 - 6.89 (m, 4 H), 7.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【0653】

参考例 210 2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 209 で得られた(E)-2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.20 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 2.85 - 2.93 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 6.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 7.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)。

【0654】

参考例 211 エチル 3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパノアート

参考例 202 で得られたエチル (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラートから、参考例 65 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.26 - 2.35 (m, 5 H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0655】

参考例 212 3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパン-1-オール

参考例 211 で得られたエチル 3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパノアートから、参考例 66 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.53 - 1.65 (m, 2 H), 2.29 - 2.40 (m, 5 H), 3.43 - 3.52 (m, 5 H), 6.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0656】

参考例 213 5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 11 で得られた1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.38 g) をメタノール (100 mL) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (530 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で78時間攪拌した。ろ過操作により触

10

20

30

40

50

媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、表題化合物（0.85 g，収率61%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.47 (s, 3 H), 3.28 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.04 (t, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.67 (dd, $J = 6.9, 5.5$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 9.78 (s, 1 H)。

【0657】

参考例 2 1 4 エチル (2E)-3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 1 3 で得られた5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 - 1.32 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.75 - 3.95 (m, 2 H), 4.15 - 4.21 (m, 2 H), 5.96 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.65 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H)。

【0658】

参考例 2 1 5 (2E)-3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 1 4 で得られたエチル (2E)-3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.27 (s, 3 H), 3.26 (t, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.79 - 3.95 (m, 2 H), 5.80 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 12.08 (s, 1 H)。

【0659】

参考例 2 1 6 3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと参考例 1 5 0 で得られた5-クロロ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.99 - 1.08 (m, 4 H), 2.45 - 2.55 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 9.66 (s, 1 H)。

【0660】

参考例 2 1 7 エチル (2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 1 6 で得られた3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 4 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.91 - 2.05 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.92 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.40 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1 H), 8.35 (dd, $J = 4.5, 1.7$ Hz, 1 H)。

【0661】

参考例 2 1 8 (2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 1 7 で得られたエチル (2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方

10

20

30

40

50

法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.85 - 0.99 (m, 4 H), 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 5.59 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.17 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1 H), 12.14 (s, 1 H)。

【 0 6 6 2 】

参考例 2 1 9 3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 2 1 6 で得られた3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 2 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.93 - 1.05 (m, 4 H), 2.03 - 2.31 (m, 1 H), 3.27 (t, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.94 - 4.10 (m, 2 H), 6.66 (dd, $J = 7.2, 5.1$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H)。

【 0 6 6 3 】

参考例 2 2 0 エチル (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 1 9 で得られた3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 - 0.96 (m, 4 H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 3.23 - 3.32 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.78 - 3.95 (m, 2 H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.18 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.64 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H)。

【 0 6 6 4 】

参考例 2 2 1 (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 2 0 で得られたエチル (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.75 - 0.83 (m, 2 H), 0.85 - 0.94 (m, 2 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 3.25 (t, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.78 - 3.93 (m, 2 H), 5.98 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.74 - 7.77 (m, 1 H), 12.08 (s, 1 H)。

【 0 6 6 5 】

参考例 2 2 2 1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1H-ピロロ[3,2-c]ピリジンと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.57 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 6.93 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 9.06 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 9.56 (s, 1 H)。

【 0 6 6 6 】

参考例 2 2 3 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 2 2 で得られた1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.51 (s, 3

10

20

30

40

50

H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.60 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 3.4, 0.9$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 9.05 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H)。

【0667】

参考例 2 2 4 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 2 3 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.38 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.37 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 2 H), 7.11 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H)。

10

【0668】

参考例 2 2 5 1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1H-ピロロ[2,3-c]ピリジンと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.58 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 6.84 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。

20

【0669】

参考例 2 2 6 エチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 2 5 で得られた1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.63 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J = 3.3, 0.9$ Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.27 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J = 5.5, 0.9$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H)。

30

【0670】

参考例 2 2 7 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 2 6 で得られたエチル (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.39 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 5.36 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 5.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H)。

40

【0671】

参考例 2 2 8 1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと5-クロロ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.82 (s, 3 H), 6.80 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 8.01 - 8.05 (m, 1 H), 8.32 - 8.35 (m, 1 H), 9.83 (s, 1 H)。

【0672】

参考例 2 2 9 エチル (2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(ト

50

リフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 2 8 で得られた1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.59 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H)。

【 0 6 7 3 】

参考例 2 3 0 (2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

10

参考例 2 2 9 で得られたエチル (2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 3.66 (s, 3 H), 5.23 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.23 (m, 1 H), 8.28 - 8.32 (m, 1 H), 12.56 (s, 1 H)。

【 0 6 7 4 】

参考例 2 3 1 3-(1-ナフチル)チオフエン-2-カルバルデヒド

20

1-ナフチルボロン酸 (1.67 g)、3-プロモチオフエン-2-カルバルデヒド (1.81 g)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (10.0 mL) および1,2-ジメトキシエタン (30 mL) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.43 g) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、5時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル95 : 5、v/v) に付し、表題化合物 (2.28 g, 収率98%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 4 H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.83 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H), 9.60 (s, 1 H)。

30

【 0 6 7 5 】

参考例 2 3 2 エチル (2E)-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]アクリラート

参考例 2 3 1 で得られた3-(1-ナフチル)チオフエン-2-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 6.26 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.58 (m, 5 H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.96 (m, 2 H)。

【 0 6 7 6 】

参考例 2 3 3 (2E)-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]アクリル酸

40

参考例 2 3 2 で得られたエチル (2E)-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 6.18 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.68 (m, 4 H), 7.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H), 12.33 (s, 1 H)。

【 0 6 7 7 】

参考例 2 3 4 エチル (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

氷浴で0 に冷却したエチル (ジエトキシホスホリル)アセタート (2.54 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、459 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、参考例 1 8 2 で得られた5-(5-クロロ-1H-ピロロ

50

[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.03 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液を0 で加え、反応混合物を0 で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、表題化合物 (2.54 g, 収率99%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.69 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

10

【0678】

参考例 235 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 234 で得られたエチル (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリレート (2.50 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) およびエタノール (15 mL) の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、60 で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、硫酸水素カリウム (2.1 g) の水溶液 (80 mL) を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (2.18 g, 収率95%) を無色結晶として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.37 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 5.46 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.29 - 8.33 (m, 2 H), 12.17 (s, 1 H)。

【0679】

参考例 236 5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.55 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。

30

【0680】

参考例 237 エチル (2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリレート

参考例 236 で得られた5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 12 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.69 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

40

【0681】

参考例 238 (2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 237 で得られたエチル (2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリレートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.36 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 5.46 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 3.4 Hz, 1 H)。

50

z, 1 H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 12.17 (s, 1 H)。

【0682】

参考例 239 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル メタンスルホナート

参考例 63 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノール (630 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (442 mg) およびメタンスルホニルクロリド (393 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮することにより、表題化合物 (797 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.31 (s, 3 H), 2.58 - 2.75 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0683】

参考例 240 tert-ブチル 4-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート

氷浴で0℃に冷却したtert-ブチル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート (466 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、120 mg) を加え、室温で15分間攪拌した。この反応液に、参考例 239 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル メタンスルホナート (642 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加えたのち、反応混合物を60℃で12時間攪拌した。この反応液を室温に冷却したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 10 : 90, v/v) に付し、表題化合物 (486 mg, 収率59%) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.44 (s, 9 H), 2.32 (s, 3 H), 2.40 - 2.53 (m, 2 H), 2.96 - 3.05 (m, 2 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 5 H), 3.96 (s, 2 H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)。

【0684】

参考例 241 2-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エトキシ}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

参考例 63 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノール (2.06 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、N-ヒドロキシフタルイミド (1.29 g)、トリフェニルホスフィン (2.23 g) を加え、さらにアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、5.57 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 50 : 50, v/v) に付し、表題化合物 (2.97 g, 収率96%) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.32 (s, 3 H), 2.64 - 2.85 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.02 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.61 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 4 H)。

【0685】

参考例 242 1-{4-[2-(アミノオキシ)エチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-5-クロロ-1H-インドール

参考例 241 で得られた2-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エトキシ}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (1.26 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、35%ヒドラジン水溶液 (2.91 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

10

20

30

40

50

酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮することにより、表題化合物 (919 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.30 (s, 3 H), 2.40 - 2.60 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 6.64 - 6.69 (m, 1 H), 6.94 - 6.99 (m, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H)。

【0686】

参考例 243 (4R)-5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-4-イソプロピル-2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド

参考例 273 で得られた(4R)-4-イソプロピル-2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド (800 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、103 mg) を0 で加え、室温で10分間攪拌した。この反応液に、参考例 239 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル メタンスルホナート (783 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液を加えたのち、反応混合物を100 で5時間攪拌した。この反応液を室温に冷却したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル60 : 40、v/v) に付し、表題化合物 (740 mg, 収率59%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.58 (dd, $J = 17.6, 7.0$ Hz, 3 H), 0.79 (dd, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 3 H), 1.61 - 1.82 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.50 - 2.88 (m, 3 H), 3.08 - 3.32 (m, 1 H), 3.41 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 3.51 (d, $J = 3.0$ Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.53 - 4.66 (m, 2 H), 6.67 - 6.70 (m, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 7.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H)。

【0687】

参考例 244 5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

氷浴で0 に冷却した5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.30 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、380 mg) を加え、0 で20分間攪拌した。この反応液に、参考例 150 で得られた5-クロロ-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.47 g) を0 で加えたのち、反応混合物を100 で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル70 : 30、v/v) に付し、表題化合物 (1.69 g, 収率70%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.00 - 1.08 (m, 4 H), 2.40 - 2.52 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 6.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 9.68 (s, 1 H)。

【0688】

参考例 245 (E)-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

tert-ブチル {(ジフェニルホスホリル)メチル}スルホニルカルバマート (2.64 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を0 で攪拌しながら、60%水素化ナトリウム (油性、676 mg) を加え、0 で1時間攪拌した。反応液に参考例 244 で得られた5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.68 g) を0 で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、無色結晶を得た。この無色結晶にトリフルオロ酢酸 (2

10

20

30

40

50

0 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v）に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物（1.49 g、収率74%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 4 H), 1.88 - 1.96 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 4.48 (s, 2 H), 6.34 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 8.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)。

【0689】

参考例 246 2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 245 で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド (935 mg) のテトラヒドロフラン (25 mL) およびエタノール (25 mL) の混合溶液に10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去したのち、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル30 : 70、v/v）に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (758 mg、収率80%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 - 1.00 (m, 4 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 2.78 - 2.90 (m, 1 H), 2.95 - 3.25 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 6.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)。

【0690】

参考例 247 5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド

参考例 239 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル メタンスルホナートと参考例 269 で得られた2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシドから、参考例 243 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.30 (s, 3 H), 2.44 - 2.63 (m, 2 H), 3.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.19 - 3.34 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 6.62 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H)。

【0691】

参考例 248 1-ベンジル-5-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

2-ベンジル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンから、参考例 85 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.47 (s, 3 H), 5.30 (s, 2 H), 7.23 - 7.38 (m, 5 H), 9.87 (s, 1 H)。

【0692】

参考例 249 1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと参考例 248 で得られた1-ベンジル-5-クロロ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.57 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 6.66 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 7.04 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 4 H), 7.98 - 8.01 (m, 1 H), 8.35 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

【0693】

10

20

30

40

50

参考例 2 5 0 エチル (2E)-3-[1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 4 9 で得られた1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.95 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 5.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 5.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.82 - 6.95 (m, 3 H), 7.12 - 7.36 (m, 5 H), 7.97 - 8.00 (m, 1 H), 8.33 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 6 9 4 】

参考例 2 5 1 (2E)-3-[1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 5 0 で得られたエチル (2E)-3-[1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.38 (s, 3 H), 4.83 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 5.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 5.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 5.7, 4.2$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 3 H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.31 (m, 1 H), 12.15 (s, 1 H)。

【 0 6 9 5 】

参考例 2 5 2 3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 2 4 9 で得られた1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (2.32 g) にトリフルオロ酢酸 (35 mL) を加え、150時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル 55 : 45, v/v) に付し、表題化合物 (880 mg, 収率53%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.52 (s, 3 H), 6.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.14 (m, 2 H), 8.36 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 9.88 (s, 1 H)。

【 0 6 9 6 】

参考例 2 5 3 エチル (2E)-3-[3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 2 5 2 で得られた3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (473 mg) のトルエン (20 mL) 溶液に、エチル (トリフェニルホスホラニリデン)アセタート (1.16 g) を加え、15時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル 10 : 90, v/v) に付し、表題化合物 (589 mg, 収率95%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.56 - 5.62 (m, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 8.03 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.35 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H)。

【 0 6 9 7 】

参考例 2 5 4 (2E)-3-[3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 5 3 で得られたエチル (2E)-3-[3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート (1.75 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) およびエタノール (12 mL) の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) を加え、8

10

20

30

40

50

0 で4時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、硫酸水素カリウム (2.5 g) の水溶液 (50 mL) を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (1.10 g, 収率69%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.46 (s, 3 H), 5.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.09 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.22 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H), 13.23 (s, 1 H)。

【0698】

10

参考例 255 (2E)-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 254 で得られた (2E)-3-[3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (715 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) および水 (5 mL) の混合溶液に、炭酸ナトリウム (284 mg) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (6.24 g) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液に硫酸水素カリウム (0.73 g) を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60, v/v) に付し、表題化合物 (549 mg, 収率56%) を無色結晶として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.60 (s, 9 H), 2.69 (s, 3 H), 5.11 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.8, 4.6$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.13 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1 H), 12.28 (s, 1 H)。

【0699】

参考例 256 1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒド

1-ベンジル-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドと1-ナフチルボロン酸から、参考例 9 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 1.70 - 1.84 (m, 2 H), 2.75 - 2.81 (m, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 3 H), 7.49 - 7.60 (m, 4 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 9.50 (s, 1 H)。

30

【0700】

参考例 257 エチル (2E)-3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリラート

参考例 256 で得られた1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 12 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.34 - 1.46 (m, 2 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.73 - 2.79 (m, 2 H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 5.56 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.56 (m, 8 H), 7.85 - 7.93 (m, 3 H)。

40

【0701】

参考例 258 (2E)-3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリル酸

参考例 257 で得られたエチル (2E)-3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリラートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 1.58 - 1.69 (m, 2 H), 2.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 5.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 5.51

50

(s, 2 H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.39 - 7.64 (m, 6 H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 12.02 (s, 1 H)。

【0702】

参考例 259 エチル N-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}スルホニル)- -アラニナート

ベンジルアルコール (2.25 g) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、0 で攪拌しながら、イソシアン酸クロロスルホニル (1.90 mL) を加え、30分間攪拌した。この反応液にピリジン (3.35 mL) を加え0 で1時間攪拌し、 -アラニンエチルエステル塩酸塩 (4.79 g) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (7.13 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。この反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (6.55 g, 収率95%) を無色結晶として得た。

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.59 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.24 - 3.45 (m, 2 H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 5.76 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 5 H), 7.40 (br s, 1 H)。

【0703】

参考例 260 エチル N-(アミノスルホニル)- -アラニナート

参考例 259 で得られたエチル N-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}スルホニル)- -アラニナートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.65 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.28 - 3.54 (m, 2 H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.61 (br s, 2 H), 5.05 (t, J = 5.7 Hz, 1 H)。

【0704】

参考例 261 5-(ジフルオロメチル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オン

4,4-ジフルオロ-3-オキソブタン酸エチルとメチルヒドラジンから、参考例 84 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 3.54 (s, 3 H), 5.55 (s, 1 H), 6.70 (t, J = 54.8 Hz, 1 H), 11.35 (s, 1 H)。

30

【0705】

参考例 262 5-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 261 で得られた5-(ジフルオロメチル)-2-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンから、参考例 85 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 3.93 (s, 3 H), 6.90 (t, J = 53.6 Hz, 1 H), 9.96 (s, 1 H)。

【0706】

参考例 263 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

40

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと参考例 262 で得られた5-クロロ-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 3.81 (s, 3 H), 6.77 - 7.16 (m, 2 H), 7.24 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H)。

【0707】

参考例 264 エチル (2E)-3-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 263 で得られた3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ

50

ン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセター
トから、参考例 1 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.86 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.58 - 6.93 (m, 2 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.37 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.36 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 7 0 8 】

参考例 2 6 5 (2E)-3-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 2 6 4 で得られたエチル (2E)-3-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 1 3 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 3.62 (s, 3 H), 5.42 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.42 (m, 3 H), 7.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.20 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.30 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1 H), 12.41 (s, 1 H)。

【 0 7 0 9 】

参考例 2 6 6 エチル N-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}スルホニル}グリシナート

氷浴で 0 に冷却した tert-ブチルアルコール (10 g) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に、クロロスルホニルイソシアナート (22.9 g) を滴下し、0 で 1 時間攪拌した。反応液に、ピリジン (33 mL) を 0 で加え、反応混合物をさらに 0 で 45 分間攪拌することにより、カルバミン酸 tert-ブチル N-クロロスルホニルのアセトニトリル溶液を調製した。次に、氷浴で 0 に冷却したグリシンエチルエステル塩酸塩 (56.5 g) のアセトニトリル (200 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (57 mL) を加え、0 で 20 分間攪拌した。白色析出物をろ過により除き、析出物をさらに少量のアセトニトリルで洗浄した。得られたろ液を、氷浴で 0 に冷却した上述のカルバミン酸 tert-ブチル N-クロロスルホニルのアセトニトリル溶液に加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残渣に 1M 塩酸 (260 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣を、あらかじめ加熱しておいたジクロロメタン (100 mL) に懸濁させ、不溶物をろ取、乾燥することにより、表題化合物 (30.3 g, 収率 80%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 3.95 (s, 2 H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.63 (br s, 1 H)。

【 0 7 1 0 】

参考例 2 6 7 エチル N-{{tert-ブトキシカルボニル}(4-メトキシベンジル)アミノ}スルホニル}グリシナート

参考例 2 6 6 で得られたエチル N-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}スルホニル}グリシナート (20.0 g)、トリフェニルホスフィン (18.6 g) および 4-メトキシベンジルアルコール (9.79 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、アゾジカルボン酸ジエチル (31.6 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) を 0 で加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 75 : 25, v/v) に付し、ヘキサン - イソプロピルエーテルから結晶化させることにより、表題化合物 (17.7 g, 収率 62%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 3.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 5.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H)。

【 0 7 1 1 】

参考例 2 6 8 エチル N-{{(4-メトキシベンジル)アミノ}スルホニル}グリシナート

参考例 2 6 7 で得られたエチル N-{{tert-ブトキシカルボニル}(4-メトキシベンジル)

アミノ]スルホニル}グリシナート(10.0 g) に、4M塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (100 mL) を0 で加え、0 で1時間さらに室温で3時間半撈拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル80 : 20 ~ 60 : 40、v/v) に付し、表題化合物 (6.48 g, 収率86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.17 - 4.25 (m, 4 H), 4.52 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 4.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).

【 0 7 1 2 】

参考例 2 6 9 2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド

10

参考例 2 6 8 で得られたエチル N-{(4-メトキシベンジル)アミノ]スルホニル}グリシナート(6.21 g) のメタノール (60 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (約28%メタノール溶液 : 11.9 g) およびメタノール (40 mL) を加え、室温で6時間撈拌した。反応液に、0 で1M 塩酸 (70 mL) を加えたのち、反応液を減圧下で濃縮し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル70 : 30 ~ 60 : 40、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (3.76 g, 収率71%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.79 (s, 3 H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 4.83 (br s, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H).

20

【 0 7 1 3 】

参考例 2 7 0 メチル N-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}-D-バリナート

D-バリンメチルエステル塩酸塩、tert-ブチルアルコールおよびクロロスルホニルイソシアナートから、参考例 2 6 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.03 (dd, $J = 9.3, 4.8$ Hz, 1 H), 5.63 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H).

【 0 7 1 4 】

参考例 2 7 1 メチル N-{(tert-ブトキシカルボニル)(4-メトキシベンジル)アミノ]スルホニル}-D-バリナート

30

参考例 2 7 0 で得られたメチル N-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]スルホニル}-D-バリナートと4-メトキシベンジルアルコールから、参考例 2 6 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.53 (s, 9 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 3.58 (dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.64 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 4.81 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 5.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H).

【 0 7 1 5 】

参考例 2 7 2 メチル N-{(4-メトキシベンジル)アミノ]スルホニル}-D-バリナート

40

参考例 2 7 1 で得られたメチル N-{(tert-ブトキシカルボニル)(4-メトキシベンジル)アミノ]スルホニル}-D-バリナートから、参考例 2 6 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.84 (dd, $J = 9.9, 4.8$ Hz, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 2 H), 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 4.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H).

【 0 7 1 6 】

参考例 2 7 3 (4R)-4-イソプロピル-2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド

50

参考例 272 で得られたメチル N-[[4-(4-メトキシベンジル)アミノ]スルホニル]-D-バリナートから、参考例 269 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.07 (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 1 H), 4.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).

【0717】

参考例 274 メチル 2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、メチル 4-ブromo-2,5-ジメチル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-カルボキシラート (827 mg) のトルエン (22 mL) 溶液に、1-ナフタレンボロン酸 (785 mg) および炭酸カリウム (1.89 g) を加え、室温で30分間撹拌した。この反応液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (52 mg) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル (93 mg) を加え、100 で18時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル90 : 10, v/v) に付し、表題化合物 (902 mg, 収率96%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.00 (s, 9 H), 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 5.09 - 5.38 (m, 2 H), 7.22 - 7.48 (m, 5 H), 7.74 - 7.85 (m, 2 H)。

【0718】

参考例 275 2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒド

参考例 274 で得られたメチル 2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-カルボキシラート (1.22 g) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を撹拌しながら、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5M トルエン溶液、4.9 mL) を0 で加え、室温で2時間撹拌した。この反応液に、メタノールおよび水を加え、セライトによりろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、この溶液を、重クロム酸ピリジニウム (1.34 g) およびセライト (1.34 g) のジクロロメタン (30 mL) 混合物に撹拌下加え、室温で7時間撹拌した。反応液をセライトによりろ過したのち、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル85 : 15, v/v) に付し、表題化合物 (214 mg, 収率19%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.00 (s, 9 H), 0.91 - 0.98 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 3.55 - 3.61 (m, 2 H), 5.22 - 5.31 (m, 2 H), 7.32 - 7.51 (m, 4 H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 9.40 (s, 1 H)。

【0719】

参考例 276 エチル (2E)-3-(2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-イル)アクリラート

参考例 275 で得られた2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-カルバルデヒドとエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 12 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.00 (s, 9 H), 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.52 - 3.59 (m, 2 H), 3.93 - 4.02 (m, 2 H), 5.08 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 5.18 - 5.30 (m, 2 H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.39 - 7.61 (m, 4 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H)。

【0720】

参考例 277 (2E)-3-(2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-イル)アクリル酸

参考例 276 で得られたエチル (2E)-3-(2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピロール-3-イル)アクリラートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.00 (s, 9 H), 0.85 - 0.93 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 4.86 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 5.27 - 5.38 (m, 2 H), 7.28 - 7.61 (m, 6 H), 7.91 - 8.00 (m, 2 H)。

【0721】

参考例 278 ベンジル {[2-イソプロポキシエチル]アミノ]スルホニル}カルバマート
ベンジルアルコール、イソシアン酸クロロスルホニルおよび2-イソプロポキシエタンアミンから、参考例 102 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 3.24 (q, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 3.47 - 3.60 (m, 3 H), 5.19 (s, 2 H), 5.49 (br s, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 5 H)。

【0722】

参考例 279 N-(2-イソプロポキシエチル)スルファミド

参考例 278 で得られたベンジル {[2-イソプロポキシエチル]アミノ]スルホニル}カルバマートから、参考例 109 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H), 3.31 (q, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 3.53 - 3.67 (m, 3 H), 4.80 (br s, 3 H)。

【0723】

参考例 280 5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 236 で得られた5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (1.52 g)、シクロプロピルボロン酸 (818 mg)、炭酸カリウム (3.94 g) およびトルエン (50 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。この反応液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (109 mg) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (195 mg) を室温に加え、アルゴン下、100 で18時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン-酢酸エチル70:30, v/v)に付し、表題化合物(1.31 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.71 - 0.78 (m, 2 H), 1.00 - 1.08 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H)。

【0724】

参考例 281 (E)-2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 280 で得られた5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびtert-ブチル {[2-(ジフェニルホスホリル)メチル]スルホニル}カルバマートから、参考例 178 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.72 - 0.79 (m, 2 H), 0.95 - 1.03 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.76 - 6.83 (m, 2 H), 6.87 (s, 2 H), 7.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)。

【0725】

参考例 282 2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 281 で得られた(E)-2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミドから、参考例 179 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.71 - 0.78 (m, 2 H), 0.95 - 1.02 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.56 (dd, $J = 7.5, 3.2$ Hz, 2 H), 2.85 - 2.94 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 2 H), 7.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)。

【0726】

参考例 283 5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから、参考例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.55 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J = 2.4, 1.7$ Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。

【0727】

参考例 284 エチル (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラート

参考例 283 で得られた5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドおよびエチル (ジエトキシホスホリル)アセタートから、参考例 12 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 5.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1 H), 8.22 (dd, $J = 2.5, 1.6$ Hz, 1 H)。

【0728】

参考例 285 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸

参考例 284 で得られたエチル (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリラートから、参考例 13 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.37 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.47 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.09 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J = 2.5, 1.6$ Hz, 1 H), 12.20 (br s, 1 H)。

【0729】

参考例 286 ベンジル [(ペンチルアミノ)スルホニル]カルバマート

ベンジルアルコール (3.06 g) のジクロロメタン (150 mL) 溶液を攪拌しながら、イソシアン酸クロロスルホニル (2.55 mL) を 0 で加え、0 で30分間攪拌した。この反応液に、ピリジン (8.0 mL) を加え、0 で1時間攪拌した。さらに、この反応液に、1-ペンチルアミン (16.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物 (8.18 g, 収率96%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 - 0.92 (m, 3 H), 1.25 - 1.34 (m, 4 H), 1.46 - 1.63 (m, 2 H), 2.98 - 3.07 (m, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 7.28 - 7.42 (m, 5 H)。

【0730】

参考例 287 N-ペンチルスルファミド

参考例 286 で得られたベンジル [(ペンチルアミノ)スルホニル]カルバマート (5.83

10

20

30

40

50

g) をテトラヒドロフラン (50 mL) およびエタノール (50 mL) の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム炭素 (3.11 g) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液を濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルから結晶化することにより、表題化合物 (3.15 g, 収率98%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.95 (m, 3 H), 1.30 - 1.40 (m, 4 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 3.10 - 3.16 (m, 2 H), 4.51 (br s, 3 H)。

【 0 7 3 1 】

参考例 2 8 8 3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸

参考例 2 0 6 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸から、参考例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.28 (s, 3 H), 2.29 - 2.36 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.53 - 2.72 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)。

【 0 7 3 2 】

参考例 2 8 9 3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オール

参考例 2 8 8 で得られた3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸 (410 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (0.1 mL) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に塩化オキサリル (261.8 mg) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。この反応液を減圧下で濃縮した。残渣に、テトラヒドロフラン (13 mL) およびメタノール (13 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (13 mL) を加え、氷槽中で 0 に冷却し、攪拌しながら、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (1.5M トルエン溶液、13 mL) を少量ずつ加えた。この反応液を室温で 2 時間攪拌し、氷槽中で再び 0 に冷却した。この反応液を攪拌しながら、メタノールおよび水を加え、セライトによりろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール 95 : 5, v/v) に付し、表題化合物 (291 mg, 収率74%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.54 - 1.72 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.33 - 2.40 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.42 - 3.53 (m, 5 H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)。

【 0 7 3 3 】

実施例 1 (2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 で得られた(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (400 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (586 mg)、ペンタン-1-スルホンアミド (240 mg)、トリエチルアミン (465 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (175 mg) およびアセトニトリル (8 mL) からなる混合物を、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 40 : 60, v/v) に付し、表題化合物 (579 mg, 収率98%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 4 H), 1.72 - 1.76 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.28 - 3.34 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.23 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.73 - 7.75 (m, 1 H)。

10

20

30

40

50

【0734】

実施例2 3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)プロパンアミド

実施例1で得られた(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド(233 mg)をテトラヒドロフラン(10 mL)およびメタノール(10 mL)の混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素(25 mg)を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル55:45、v/v)に付し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(174 mg, 収率74%)を無色結晶として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.92 (m, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 4 H), 1.65 - 1.75 (m, 2 H), 2.01 - 2.15 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.70 - 7.73 (m, 1 H)。

【0735】

実施例3 (2E)-3-[5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例5で得られた(2E)-3-[5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.22 - 1.43 (m, 4 H), 1.66 - 1.78 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 5.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【0736】

実施例4 (2E)-3-[5-(2H-インダゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例6で得られた(2E)-3-[5-(2H-インダゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.42 (m, 4 H), 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.30 - 3.37 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 5.70 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.49 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

【0737】

実施例5 (2E)-3-[5-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例8で得られた(2E)-3-[5-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.18 - 1.36 (m, 4 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 5.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.40 (m, 2 H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H)。

【0738】

実施例6 (2E)-3-[5-(1-ベンゾチエン-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例10で得られた(2E)-3-[5-(1-ベンゾチエン-3-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表

50

題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.90 (m, 3 H), 1.23 - 1.40 (m, 4 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 3.31 - 3.37 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 5.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.50 (m, 3 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H)。

【 0 7 3 9 】

実施例 7 カリウム {(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 1 で得られた(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド(445 mg)のメタノール(4 mL)溶液に、炭酸水素カリウム(108 mg)の水溶液(1 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残留物をジエチルエーテル-メタノールから結晶化させることにより、表題化合物(483 mg, 収率99%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.78 - 0.82 (m, 3 H), 1.15 - 1.23 (m, 4 H), 1.37 - 1.47 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 5.57 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.95 - 6.99 (m, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 7.51 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 1 H)。

【 0 7 4 0 】

実施例 8 カリウム {(2E)-3-[5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 3 で得られた(2E)-3-[5-(1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.76 - 0.84 (m, 3 H), 1.15 - 1.24 (m, 4 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 5.58 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H)。

【 0 7 4 1 】

実施例 9 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 13 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(473 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(689 mg)、ペンタン-1-スルホンアミド(269 mg)、トリエチルアミン(525 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(206 mg)およびアセトニトリル(8 mL)からなる混合物を、室温で72時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物(590 mg, 収率85%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 - 0.92 (m, 3 H), 1.23 - 1.44 (m, 4 H), 1.71 - 1.83 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 3.37 - 3.43 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 5.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.32 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H)。

実施例 9 と同様の条件下で得られた粗結晶をヘキサン-ジイソプロピルエーテル-エタノールから再結晶化させることにより、無色結晶を得た。融点149-163。

実施例 9 と同様の条件下で得られた粗結晶を H_2O -95%エタノール(エタノール- H_2O 95:5, v/v)から再結晶化させることにより、無色結晶を得た。融点194-197。

【 0 7 4 2 】

10

20

30

40

50

実施例 10 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 15 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.34 (m, 4 H), 1.67 - 1.75 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 5.60 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.65 (m, 7 H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【0743】

実施例 11 カリウム {(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 10 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.75 - 0.82 (m, 3 H), 1.12 - 1.23 (m, 4 H), 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.78 - 2.85 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 5.70 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 3 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)。

【0744】

実施例 12 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 17 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.36 (m, 4 H), 1.52 - 1.62 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 3.28 - 3.33 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.15 (m, 3 H), 7.55 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 11.59 (s, 1 H)。

【0745】

実施例 13 カリウム {(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 12 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(4-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.78 - 0.82 (m, 3 H), 1.15 - 1.25 (m, 4 H), 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 5.58 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.74 - 6.85 (m, 3 H), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H)。

【0746】

実施例 14 (2E)-3-[5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 19 で得られた(2E)-3-[5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.92 (m, 3 H), 1.23 - 1.40 (m, 4 H), 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.29 - 3.34 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.35 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.46 (d, $J = 15.5$ Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 7.74 (s, 1 H)。

【 0 7 4 7 】

実施例 1 5 カリウム {(2E)-3-[5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 1 4 で得られた(2E)-3-[5-(4-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.76 - 0.84 (m, 3 H), 1.16 - 1.25 (m, 4 H), 1.38 - 1.47 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 5.54 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 3.4 Hz, 1 H)。

10

【 0 7 4 8 】

実施例 1 6 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.78 - 0.84 (m, 3 H), 1.18 - 1.35 (m, 4 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.27 - 3.37 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.06 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.00 - 7.11 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 11.60 (s, 1 H)。

20

【 0 7 4 9 】

実施例 1 7 カリウム {(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 1 6 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.78 - 0.83 (m, 3 H), 1.17 - 1.25 (m, 4 H), 1.37 - 1.48 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 5.56 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.95 - 7.07 (m, 2 H), 7.48 (dd, J = 9.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 3.4 Hz, 1 H)。

30

【 0 7 5 0 】

実施例 1 8 (2E)-3-[5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 3 で得られた(2E)-3-[5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.85 - 0.89 (m, 3 H), 1.21 - 1.38 (m, 4 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.30 - 3.35 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.24 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.84 - 6.93 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H)。

40

【 0 7 5 1 】

実施例 1 9 カリウム {(2E)-3-[5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 1 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.78 - 0.83 (m, 3 H), 1.18 - 1.22 (m, 4 H), 1.40 -

50

1.48 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.84 - 2.89 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.58 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.69 - 6.89 (m, 4 H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 3.4 Hz, 1 H)。

【 0 7 5 2 】

実施例 2 0 (2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 5 で得られた(2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 - 0.91 (m, 3 H), 1.24 - 1.39 (m, 4 H), 1.68 - 1.78 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.29 - 3.34 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.33 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1 H)。

10

【 0 7 5 3 】

実施例 2 1 (2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 8 で得られた(2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.89 (m, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 4 H), 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.30 - 3.35 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 5.01 (s, 2 H), 5.25 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.29 - 7.51 (m, 7 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

【 0 7 5 4 】

実施例 2 2 (2E)-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

実施例 2 1 で得られた(2E)-3-{5-[6-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド(300 mg)のジクロロメタン(4 mL)溶液を-78 で攪拌しながら、三臭化ほう素(1Mジクロロメタン溶液、1.2 mL)を滴下して、-78 で20分間攪拌した。反応混合物にメタノール(2 mL)を加えてクエンチし、反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル50:50、v/v)に付し、表題化合物(233 mg, 収率93%)を無色非結晶性固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 4 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 5.36 - 5.43 (m, 1 H), 6.15 - 6.31 (m, 2 H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.92 - 6.93 (m, 1 H), 7.43 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H)。

40

【 0 7 5 5 】

実施例 2 3 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(2-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 0 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(2-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.69 - 1.83 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 5.87 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 4 H), 7.79 (s

50

, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

【 0 7 5 6 】

実施例 2 4 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(キノリン-8-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.23 - 1.44 (m, 4 H), 1.70 - 1.85 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.72 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1 H), 7.62 - 7.76 (m, 2 H), 8.03 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1 H), 8.78 - 8.87 (m, 1 H), 8.92 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1 H)。

【 0 7 5 7 】

実施例 2 5 (2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 6 で得られた(2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.85 - 0.91 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 4 H), 1.69 - 1.79 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.32 - 3.39 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.36 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.73 - 6.81 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.38 - 7.58 (m, 3 H)。

【 0 7 5 8 】

実施例 2 6 カリウム {(2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 2 5 で得られた(2E)-3-[5-(5,6-ジフルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.77 - 0.83 (m, 3 H), 1.14 - 1.25 (m, 4 H), 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 5.52 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 10.8, 7.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1 H)。

【 0 7 5 9 】

実施例 2 7 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

4-ジメチルアミノピリジン (643 mg)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (875 mg) およびアセトニトリル (10 mL) からなる混合物を、室温で10分間攪拌した。反応混合物にペンタン-1-スルホンアミド (541 mg) および参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (1.11 g) を順次加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50 ~ 40 : 60, v/v) に付し、表題化合物 (927 mg, 収率59%) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.83 - 0.93 (m, 3 H), 1.27 - 1.41 (m, 4 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.27 - 3.36 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.30 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.39 (br s, 1 H), 7.46 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【 0 7 6 0 】

実施例 28 ナトリウム {(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 27 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド(173 mg)のメタノール(1 mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(35 mg)の水溶液(0.5 mL)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残留物をジエチルエーテル-メタノールから結晶化させることにより、表題化合物(174 mg, 収率95%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.78 - 0.83 (m, 3 H), 1.15 - 1.23 (m, 4 H), 1.39 - 1.49 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.82 - 2.87 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 5.56 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

10

【 0 7 6 1 】

実施例 29 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 40 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.27 - 1.37 (m, 4 H), 1.68 - 1.75 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.31 - 3.35 (m, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 5.64 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.19 (br s, 1 H)。

20

【 0 7 6 2 】

実施例 30 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 42 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.66 - 0.90 (m, 3 H), 1.17 - 1.38 (m, 4 H), 1.42 - 1.68 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 5.82 - 6.15 (m, 1 H), 6.93 - 7.14 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)。

30

【 0 7 6 3 】

実施例 31 カリウム ((2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 30 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.61 - 0.95 (m, 3 H), 1.19 - 1.29 (m, 4 H), 1.32 - 1.51 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.69 - 2.98 (m, 2 H), 3.22 - 3.33 (m, 2 H), 3.43 (s, 1 H), 5.51 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

40

【 0 7 6 4 】

実施例 32 3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)プロパンアミド

参考例 45 で得られた3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 - 0.95 (m, 3 H), 1.32 - 1.45 (m, 4 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 1.99 - 2.13 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.31 - 2.38 (m, 1 H), 2.54 - 2.66 (m, 1 H), 2.86 - 3.00 (m, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 1 H), 3.23 - 3.37 (m, 4 H), 6.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1 H), 8.43 (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1 H), 12.12 (s, 1 H)。

【 0 7 6 5 】

実施例 3 3 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (300 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (440 mg)、4-メチルベンゼンスルホンアミド (184 mg)、トリエチルアミン (329 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (138 mg) およびアセトニトリル (8 mL) からなる混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-メタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (420 mg, 収率91%) を無色結晶として得た。融点 236.9 - 238.3 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.35 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 6.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.15 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1 H), 12.01 (s, 1 H)。

【 0 7 6 6 】

実施例 3 4 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチル-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 4 8 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルアクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.28 - 1.45 (m, 4 H), 1.75 - 1.84 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 6.69 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.37 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 7 6 7 】

実施例 3 5 (2E)-2-メチル-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 5 3 で得られた(2E)-2-メチル-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.68 - 1.83 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 3.39 - 3.46 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 6.74 - 6.76 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 8.05 - 8.18 (m, 1 H), 8.28 - 8.34 (m, 1 H)。

【 0 7 6 8 】

実施例 3 6 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 5 7 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 - 0.92 (m, 3 H), 1.28 - 1.44 (m, 4 H), 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 3.29 - 3.40 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 5.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 5.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.33 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H)。

【0769】

実施例 37 カリウム {(2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 36 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.80 - 0.87 (m, 3 H), 1.16 - 1.30 (m, 4 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.85 - 2.95 (m, 2 H), 3.10 - 3.17 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 3.81 - 3.92 (m, 1 H), 5.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 5.86 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.25 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)。

【0770】

実施例 38 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 60 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.91 (m, 3 H), 1.26 - 1.40 (m, 4 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.50 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【0771】

実施例 39 カリウム {(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 38 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.76 - 0.86 (m, 3 H), 1.15 - 1.26 (m, 4 H), 1.40 - 1.48 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.79 - 2.91 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 5.60 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.74 - 6.86 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【0772】

実施例 40 3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)プロパンアミド

参考例 46 で得られた3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 - 0.94 (m, 3 H), 1.32 - 1.47 (m, 4 H), 1.49 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.17 - 2.28 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 1 H), 2.82 - 3.03 (m, 2 H), 3.17 - 3.35 (m, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.76 - 3.98 (m, 2 H), 6.69 (dd, $J = 7.2, 5.5$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.94 (dd, $J = 5.5, 1.5$ Hz, 1 H), 12.27 (s, 1 H)。

【0773】

実施例 41 N-[(2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール

ル-4-イル]エチル}アミノ)カルボニル]ペンタン-1-スルホンアミド

参考例 4 5 で得られた3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸 (302 mg)、ジフェニル アジドホスファート (438 mg) およびトリエチルアミン (165 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をトルエン (8 mL) に溶解させ、2時間加熱還流した後、反応混合物に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (330 mg) およびペンタン-1-スルホンアミド (165 mg) を加えて、さらに4時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール95 : 5、v/v) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (196 mg, 収率42%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.28 - 1.48 (m, 4 H), 1.65 - 1.80 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.32 - 2.43 (m, 1 H), 2.58 - 2.72 (m, 1 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.33 - 3.48 (m, 4 H), 5.92 (s, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.07 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.40 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)。

【0774】

実施例 4 2 N-[(2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}アミノ)カルボニル]ブタン-1-スルホンアミド

参考例 4 5 で得られた3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸とブタン-1-スルホンアミドから、実施例 4 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.37 - 1.50 (m, 2 H), 1.65 - 1.80 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 2.61 - 2.71 (m, 1 H), 3.07 - 3.22 (m, 1 H), 3.22 - 3.29 (m, 2 H), 3.35 - 3.47 (m, 4 H), 5.89 (s, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.07 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.40 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H)。

【0775】

実施例 4 3 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(フェニルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.37 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 5.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.66 (m, 4 H), 7.90 - 7.98 (m, 2 H), 8.21 (br s, 1 H)。

【0776】

実施例 4 4 カリウム {(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(フェニルスルホニル)アザニド

実施例 4 3 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(フェニルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.32 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 5.52 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 3 H), 7.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0777】

10

20

30

40

50

実施例 4 5 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.36 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 5.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.34 (br s, 1 H)。

【 0 7 7 8 】

実施例 4 6 カリウム {(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}[(4-メチルフェニル)スルホニル]アザニド

実施例 4 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.27 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 5.51 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 0 7 7 9 】

実施例 4 7 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-クロロフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と2-クロロベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.38 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 5.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.30 - 7.57 (m, 4 H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 7 8 0 】

実施例 4 8 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-クロロフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と3-クロロベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.36 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 5.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H)。

【 0 7 8 1 】

実施例 4 9 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-クロロベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.37 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.71 - 6.75 (m, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 7.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 8.19 (br s, 1 H)。

【 0 7 8 2 】

実施例 5 0 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2,4-ジクロロフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.37 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.45 (m, 5 H), 7.64 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.91 - 8.06 (m, 1 H)。

10

【 0 7 8 3 】

実施例 5 1 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.38 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.31 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 2 H)。

20

【 0 7 8 4 】

実施例 5 2 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.37 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.29 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H)。

30

【 0 7 8 5 】

実施例 5 3 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-メトキシベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.38 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.96 (m, 2 H), 7.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 2 H)。

40

【 0 7 8 6 】

実施例 5 4 (2E)-N-[(4-ブチルフェニル)スルホニル]-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-ブチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 - 0.95 (m, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 2 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 5.38 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.36

50

(d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H)。

【 0 7 8 7 】

実施例 5 5 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2-フリルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とフラン-2-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.41 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.50 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 6.75 - 6.79 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

10

【 0 7 8 8 】

実施例 5 6 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2-チエニルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とチオフェン-2-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.39 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 5.41 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.73 - 6.76 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1 H)。

20

【 0 7 8 9 】

実施例 5 7 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.38 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 4.66 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.32 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.73 - 6.89 (m, 3 H), 7.06 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

30

【 0 7 9 0 】

実施例 5 8 (2E)-N-(ベンジルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と1-フェニルメタンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.38 (s, 3 H), 3.47 - 3.52 (m, 3 H), 4.49 (br s, 2 H), 5.31 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.15 - 7.49 (m, 7 H), 7.65 (s, 1 H)。

40

【 0 7 9 1 】

実施例 5 9 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(シクロプロピルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とシクロプロパンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.01 - 1.09 (m, 2 H), 1.25 - 1.33 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 5.42 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.77 (d,

50

J = 3.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 7 9 2 】

実施例 6 0 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 0 0 で得られた1-シクロプロピルメタンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.28 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 0.55 - 0.68 (m, 2 H), 1.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 3.22 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.32 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H)。

10

【 0 7 9 3 】

実施例 6 1 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルペンチル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 0 1 で得られた4-メチルペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.18 - 1.29 (m, 2 H), 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 1.66 - 1.80 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.30 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.33 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.88 - 6.93 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

20

【 0 7 9 4 】

実施例 6 2 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (353 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (462 mg)、参考例 2 8 7 で得られたN-ペンチルスルファミド (195 mg)、トリエチルアミン (339 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (137 mg) およびアセトニトリル (11 mL) からなる混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (299 mg, 収率58%) を無色結晶として得た。融点 184.3 - 184.4 。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.78 - 0.94 (m, 3 H), 1.19 - 1.35 (m, 4 H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.90 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.11 - 5.21 (m, 1 H), 5.31 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.74 - 6.96 (m, 2 H), 7.06 - 7.29 (m, 2 H), 7.40 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.12 (br s, 1 H)。

40

【 0 7 9 5 】

実施例 6 3 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]スルホニルアクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 2 7 9 で得られたN-(2-イソプロポキシエチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 6 H), 2.43 (s, 3 H), 3.13 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 3.42 - 3.57 (m, 6 H), 5.26 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 5.44 (br s, 1 H), 6.78 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.0 Hz, 1

50

H), 7.21 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0796】

実施例 6 4 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{[メチル(ペンチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 0 で得られたN-メチル-N-ペンチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.79 - 0.92 (m, 3 H), 1.19 - 1.40 (m, 4 H), 1.47 - 1.60 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.20 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 5.41 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.13 (br s, 1 H)。

【0797】

実施例 6 5 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル(ペンチルスルホニル)カルバマート

参考例 6 1 で得られた[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(358 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(13 mL)溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(252 mg)を加え、50 で1時間攪拌した。この反応液にペンタン-1-スルホンアミド(294 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(336 mg)および4-ジメチルアミノピリジン(206 mg)を加え、50 で4時間攪拌した。この反応液を室温に冷却した後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル60:40、v/v)に付し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(233 mg, 収率38%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.94 (m, 3 H), 1.25 - 1.46 (m, 4 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.25 - 3.33 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 4.78 - 4.95 (m, 2 H), 6.70 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【0798】

実施例 6 6 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル(ペンチルスルホニル)カルバマート

参考例 6 3 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノールとペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.23 - 1.47 (m, 4 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.51 - 2.69 (m, 2 H), 3.22 - 3.31 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.92 - 4.17 (m, 2 H), 6.71 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

【0799】

実施例 6 7 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル(ペンチルスルホニル)カルバマート

参考例 6 6 で得られた3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オールとペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.94 (m, 3 H), 1.28 - 1.47 (m, 4 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 2.20 - 2.42 (m, 5 H), 3.25 - 3.33 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 6.69 - 6.72 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)

【 0 8 0 0 】

実施例 6 8 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル (フェニルスルホニル)カルバマート

参考例 6 1 で得られた [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールとベンゼンスルホンアミドから、実施例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.24 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.65 - 4.83 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.60 - 7.68 (m, 2 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H)。

【 0 8 0 1 】

実施例 6 9 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル [(4-メチルフェニル)スルホニル]カルバマート

参考例 6 1 で得られた [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールと4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.25 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.64 - 4.81 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H)。

【 0 8 0 2 】

実施例 7 0 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル [(4-メトキシフェニル)スルホニル]カルバマート

参考例 6 1 で得られた [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノールと4-メトキシベンゼンスルホンアミドから、実施例 6 5 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.26 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.65 - 4.83 (m, 2 H), 6.64 - 6.69 (m, 1 H), 6.84 - 7.02 (m, 3 H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.83 - 7.90 (m, 2 H)。

【 0 8 0 3 】

実施例 7 1 [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル {[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

参考例 6 1 で得られた [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (355 mg) のアセトニトリル (13 mL) 溶液を 0 で攪拌しながら、イソシアン酸クロロスルホニル (191 mg) を加え、0 で30分間攪拌した。この反応液にピリジン (306 mg) を加え、0 で1時間攪拌し、さらに2-アミノエチルイソプロピルエーテル (797 mg) を加え、室温で17時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 40 : 60, v/v) に付し、表題化合物 (141 mg, 収率23%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.09 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 6 H), 2.36 (s, 3 H), 3.17 (br s, 2 H), 3.44 - 3.56 (m, 6 H), 4.77 - 4.92 (m, 2 H), 5.35 (br s, 1 H), 6.70 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)。

【 0 8 0 4 】

実施例 7 2 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル {[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

参考例 6 3 で得られた 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタノールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび 2-アミノエチルイソプロピルエーテルから、実施例 7 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 2.50 - 2.68 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.45 - 3.58 (m, 6 H), 3.93 - 4.17 (m, 2 H), 5.34 (br s, 1 H), 6.71 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 8 0 5 】

実施例 7 3 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル {[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]スルホニル}カルバマート 10

参考例 6 6 で得られた 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび 2-アミノエチルイソプロピルエーテルから、実施例 7 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.12 (dd, $J = 6.1, 1.0$ Hz, 6 H), 1.52 - 1.68 (m, 2 H), 2.19 - 2.41 (m, 5 H), 3.17 (br s, 2 H), 3.44 - 3.62 (m, 6 H), 3.90 - 4.04 (m, 2 H), 5.34 (br s, 1 H), 6.71 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【 0 8 0 6 】

実施例 7 4 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル {[(4-メトキシベンジル)アミノ]スルホニル}カルバマート 20

参考例 6 6 で得られた 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オールとイソシアン酸クロロスルホニルおよび 4-メトキシベンジルアミンから、実施例 7 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.50 - 1.62 (m, 2 H), 2.16 - 2.37 (m, 5 H), 3.47 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.30 (br s, 1 H), 6.69 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.79 - 6.85 (m, 2 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 3 H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 0 8 0 7 】

実施例 7 5 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アセトアミド 30

参考例 6 7 で得られた [5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.93 (m, 3 H), 1.19 - 1.38 (m, 4 H), 1.52 - 1.70 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 3.09 - 3.32 (m, 4 H), 3.52 (s, 3 H), 6.70 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 8 0 8 】

実施例 7 6 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)プロパンアミド 40

参考例 6 8 で得られた 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 - 0.93 (m, 3 H), 1.21 - 1.43 (m, 4 H), 1.64 - 1.77 (m, 2 H), 2.10 - 2.19 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.53 - 2.66 (m, 2 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 6.69 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0809】

実施例77 (2E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)ブタ-2-エンアミド

参考例70で得られた(2E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタ-2-エン酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.94 (m, 3 H), 1.22 - 1.45 (m, 4 H), 1.67 - 1.81 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.02 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 2 H), 3.28 - 3.37 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 5.15 - 5.27 (m, 1 H), 6.09 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.72 - 6.76 (m, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

10

【0810】

実施例78 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アセトアミド

参考例67で得られた[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸と参考例287で得られたN-ペンチルスルファミドから、実施例62と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.33 (m, 4 H), 1.37 - 1.49 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.71 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.14 - 3.31 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 5.08 (br s, 1 H), 6.67 - 6.71 (m, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

20

【0811】

実施例79 4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]ブタンアミド

参考例71で得られた4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタン酸と参考例287で得られたN-ペンチルスルファミドから、実施例62と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.32 (m, 4 H), 1.43 - 1.67 (m, 4 H), 2.00 - 2.09 (m, 2 H), 2.16 - 2.36 (m, 5 H), 2.81 - 2.91 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 5.05 (br s, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

30

【0812】

実施例80 N-[(5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル}アミノ)カルボニル]ペンタン-1-スルホンアミド

参考例75で得られた1-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミン(508 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(18 mL)溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(449 mg)を加え、50 で2時間攪拌した。この反応液にペンタン-1-スルホンアミド(419 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(478 mg)および4-ジメチルアミノピリジン(384 mg)を加え、50 で4時間攪拌した。この反応液を室温に冷却した後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル40:60、v/v)に付し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(612 mg, 収率73%)を無色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.93 (m, 3 H), 1.23 - 1.38 (m, 4 H), 1.66 - 1.78 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.92 - 3.00 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 6.33 - 6.42 (m, 1 H), 6.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.9$

50

Hz, 1 H)。

【 0 8 1 3 】

実施例 8 1 N-[(2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル)アミノ)カルボニル]ペンタン-1-スルホンアミド

参考例 7 6 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンアミンとペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 8 0 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.45 (m, 4 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.34 - 2.57 (m, 2 H), 3.06 - 3.18 (m, 4 H), 3.46 (s, 3 H), 6.31 (br s, 1 H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)

10

【 0 8 1 4 】

実施例 8 2 N-[(3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル)アミノ)カルボニル]ペンタン-1-スルホンアミド

参考例 7 7 で得られた3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-アミンとペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 8 0 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 - 0.93 (m, 3 H), 1.29 - 1.40 (m, 4 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.14 - 2.34 (m, 5 H), 3.02 - 3.12 (m, 4 H), 3.45 (s, 3 H), 6.24 (t, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

20

【 0 8 1 5 】

実施例 8 3 N-[(4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

参考例 7 5 で得られた1-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メタンアミンと4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 8 0 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.23 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 6.56 (br s, 1 H), 6.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.30 (m, 4 H), 7.53 - 7.70 (m, 3 H)。

30

【 0 8 1 6 】

実施例 8 4 (5Z)-5-{[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチレン}-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン

参考例 3 7 で得られた5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (560 mg) のエタノール (6.8 mL) 溶液に、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (719 mg) およびピペリジン (382 mg) を加え、20時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル70 : 30, v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (213 mg, 収率28%) を無色結晶として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.43 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 6.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.07 (br s, 1 H)。

【 0 8 1 7 】

実施例 8 5 (5Z)-5-{3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピリデン}-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン

参考例 7 8 で得られた3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパナールと1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンから、実施例 8 4 と同様の

50

方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.37 - 2.57 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.20 (br s, 1 H)。

【0818】

実施例 8 6 5- $\{[5-(5\text{-クロロ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]メチル\}$ -1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例 8 4 で得られた(5Z)-5- $\{[5-(5\text{-クロロ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]メチレン\}$ -1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (86 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素 (30 mg) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で6日間撹拌した。ろ過操作により触媒を除去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 50 : 50, v/v) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (33 mg, 収率37%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.50 (br s, 3 H), 2.67 (br s, 1 H), 3.13 (br s, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 4.29 (br s, 1 H), 6.77 (br s, 1 H), 6.96 - 7.10 (m, 1 H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.75 (br s, 1 H), 11.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【0819】

実施例 8 7 5- $\{3-[5-(5\text{-クロロ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]プロピル\}$ -1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン

実施例 8 5 で得られた(5Z)-5- $\{3-[5-(5\text{-クロロ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]プロピリデン\}$ -1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンから、実施例 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.39 (d, $J = 0.9$ Hz, 2 H), 1.64 - 1.78 (m, 1 H), 1.93 (br s, 1 H), 2.20 - 2.36 (m, 5 H), 3.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 3 H), 4.02 - 4.10 (m, 1 H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 3.2, 1.3$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.02 (br s, 1 H)。

【0820】

実施例 8 8 (2E)-3- $[5-(5\text{-シアノ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]$ -N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 8 1 で得られた(2E)-3- $[5-(5\text{-シアノ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]$ アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.91 (m, 3 H), 1.23 - 1.46 (m, 4 H), 1.68 - 1.80 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.29 - 3.38 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.45 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H)。

【0821】

実施例 8 9 (2E)-3- $[5-(6\text{-フルオロ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]$ -N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 8 3 で得られた(2E)-3- $[5-(6\text{-フルオロ-1H-インドール-1-イル})-1,3\text{-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}]$ アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.83 - 0.90 (m, 3 H), 1.19 - 1.44 (m, 4 H), 1.66 - 1.79 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.29 - 3.38 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1 H), 6.80 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 - 7.08 (m, 2 H), 7.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1 H)

10

20

30

40

50

。

【 0 8 2 2 】

実施例 9 0 カリウム {(2E)-3-[5-(6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 8 9 で得られた(2E)-3-[5-(6-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.76 - 0.85 (m, 3 H), 1.15 - 1.26 (m, 4 H), 1.37 - 1.49 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.81 - 2.91 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 5.55 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.71 - 6.85 (m, 3 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 1 H)。

10

【 0 8 2 3 】

実施例 9 1 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 8 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.83 - 0.91 (m, 3 H), 1.25 - 1.41 (m, 4 H), 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 3.30 - 3.39 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 4.54 - 4.65 (m, 2 H), 5.76 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 2 H)。

20

【 0 8 2 4 】

実施例 9 2 3-{(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ビニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン

参考例 9 0 で得られた(1Z,2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N'-ヒドロキシプロパ-2-エンイミドアミド (152 mg) のテトラヒドロフラン (4.6 mL) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (112 mg) および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (281 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。この反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60, v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (109 mg, 収率67%) を無色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.47 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 5.75 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 8 2 5 】

実施例 9 3 2-{{5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ}-N-(ペンチルスルホニル)アセトアミド

参考例 9 3 で得られた{{5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}メトキシ}酢酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.94 (m, 3 H), 1.27 - 1.45 (m, 4 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.31 - 3.40 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 4.14 - 4.32 (m, 2 H), 6.73 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 8 2 6 】

実施例 9 4 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{{(1-プロピルブチル)アミノ}スルホニル}アクリルアミド

50

参考例 38 で得られた (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 112 で得られた N-(1-プロピルブチル)スルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 1.18 - 1.46 (m, 8 H), 2.43 (s, 3 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.83 (br s, 1 H)。

【0827】

実施例 95 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]アクリルアミド 10

参考例 38 で得られた (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 114 で得られた N-シクロヘキシルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.10 - 1.30 (m, 6 H), 1.62 - 1.72 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.08 - 3.22 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.93 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0828】

実施例 96 (3E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-オキソ-N-(ペンチルスルホニル)ブタ-3-エンアミド 20

参考例 94 で得られた (3E)-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-オキソブタ-3-エン酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.27 - 1.45 (m, 4 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 6.76 - 6.83 (m, 2 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 7.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 9.11 (br s, 1 H)。

【0829】

実施例 97 5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 30

参考例 97 で得られたエチル 2-クロロ-4-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタノアート (99 mg) のエタノール (2.5 mL) 溶液に、チオ尿素 (76 mg) および酢酸ナトリウム (82 mg) を加え、36時間加熱還流した。この反応液に6規定塩酸 (10 mL) を加え、8時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 70 : 30, v/v) に付し、表題化合物 (59 mg, 収率 61%) を無色非結晶性固体として得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.75 - 1.92 (m, 1 H), 2.06 - 2.21 (m, 1 H), 2.25 - 2.54 (m, 5 H), 3.48 (s, 3 H), 3.95 - 4.06 (m, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.16 (br s, 1 H)。

【0830】

実施例 98 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(モルホリン-4-イルスルホニル)アクリルアミド 40

参考例 38 で得られた (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 109 で得られたモルホリン-4-スルホンアミド 50

から、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.43 (s, 3 H), 3.25 - 3.32 (m, 4 H), 3.52 (s, 3 H), 3.65 - 3.73 (m, 4 H), 5.35 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 2 H)。

【 0 8 3 1 】

実施例 9 9 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.39 (m, 2 H), 1.40 - 1.54 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.92 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.75 (br s, 1 H)。

【 0 8 3 2 】

実施例 1 0 0 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.40 (m, 2 H), 1.41 - 1.55 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 5.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.45 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.16 (br s, 1 H), 8.35 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 8 3 3 】

実施例 1 0 1 N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパンアミド

参考例 4 5 で得られた3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.31 - 1.44 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 2.01 - 2.16 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.29 - 2.40 (m, 1 H), 2.53 - 2.68 (m, 2 H), 2.72 - 3.00 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 4.96 (s, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1 H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.42 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 11.87 (s, 1 H)。

【 0 8 3 4 】

実施例 1 0 2 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.10 - 0.17 (m, 2 H), 0.46 - 0.54 (m, 2 H), 0.84 - 1.00 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.78 - 2.83 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.17 - 5.22 (m, 2 H), 6.78 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

【 0 8 3 5 】

10

20

30

40

50

実施例 103 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(1-エチルプロピル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

参考例 38 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 113 で得られたN-(1-エチルプロピル)スルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.81 - 0.86 (m, 6 H), 1.30 - 1.55 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H), 3.08 - 3.20 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H)。

10

【0836】

実施例 104 エチル N-[(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル]アミノ]スルホニル]グリシナート

参考例 38 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 117 で得られたエチル N-(アミノスルホニル)グリシナートから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.26 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.80 (br s, 1 H)。

20

【0837】

実施例 105 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 で得られた(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.07 - 1.30 (m, 2 H), 1.30 - 1.41 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.92 - 7.06 (m, 2 H), 7.11 - 7.25 (m, 2 H), 7.52 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.68 - 7.81 (m, 1 H), 11.31 (s, 1 H)。

30

【0838】

実施例 106 (2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 で得られた(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 127 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.52 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.63 - 2.86 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.92 - 7.07 (m, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.78 (m, 1 H), 11.31 (s, 1 H)。

40

【0839】

実施例 107 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 で得られた(2E)-3-[5-(1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 115 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.05 - 0.15 (m, 2 H), 0.24 - 0.39 (m, 2 H), 0.72 - 0.94 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.11 (d,

50

J = 16.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.52 - 7.64 (m, 2 H), 7.67 - 7.82 (m, 1 H), 11.32 (s, 1 H)。

【0840】

実施例 108 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 130 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.81 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.10 - 1.42 (m, 4 H), 1.46 - 1.65 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 6.07 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.91 - 7.13 (m, 2 H), 7.20 - 7.41 (m, 2 H), 7.60 - 7.73 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 11.62 (s, 1 H)。

10

【0841】

実施例 109 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 130 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.12 - 1.28 (m, 2 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.67 - 2.87 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 6.08 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.19 - 7.41 (m, 2 H), 7.54 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.57 - 7.71 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 11.32 (s, 1 H)。

20

【0842】

実施例 110 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 60 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.36 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 6.05 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 12.02 (s, 1 H)。

30

【0843】

実施例 111 カリウム {(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}[(4-メチルフェニル)スルホニル]アザニド

実施例 110 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.27 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 5.56 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.66 - 6.76 (m, 2 H), 6.81 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.29 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 3 H)。

40

【0844】

実施例 112 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 136 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施

50

例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 0.97 - 1.41 (m, 4 H), 1.49 - 1.68 (m, 2 H), 2.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.27 - 3.35 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 8.13 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1 H), 11.59 (s, 1 H)。

【 0 8 4 5 】

実施例 1 1 3 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 3 6 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.13 - 1.28 (m, 2 H), 1.29 - 1.43 (m, 2 H), 2.36 (d, $J = 0.9$ Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.79 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 6.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.51 (m, 1 H), 8.13 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1 H), 11.29 (s, 1 H)。

【 0 8 4 6 】

実施例 1 1 4 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 3 6 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 6.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 8.12 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H)。

【 0 8 4 7 】

実施例 1 1 5 (2E)-N-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 3 6 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.04 - 0.16 (m, 2 H), 0.26 - 0.46 (m, 2 H), 0.70 - 0.97 (m, 1 H), 2.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 6.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 8.13 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H), 11.30 (s, 1 H)。

【 0 8 4 8 】

実施例 1 1 6 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 1 4 0 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.17 - 1.40 (m, 4 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.26 - 3.40 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.29 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7

10

20

30

40

50

.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 11.49 (s, 1 H)。

【 0 8 4 9 】

実施例 1 1 7 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 4 0 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.28 (m, 2 H), 1.31 - 1.44 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 6.27 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.17 (m, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 3 H), 7.39 - 7.52 (m, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 11.20 (s, 1 H)。

10

【 0 8 5 0 】

実施例 1 1 8 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 1 4 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.29 - 1.40 (m, 4 H), 1.56 - 1.78 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 3.24 - 3.38 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 5.45 - 5.62 (m, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 2 H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H)。

20

【 0 8 5 1 】

実施例 1 1 9 カリウム {(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 1 1 8 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.80 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.14 - 1.24 (m, 4 H), 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 5.64 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.35 (m, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)。

30

【 0 8 5 2 】

実施例 1 2 0 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 4 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.11 - 1.27 (m, 2 H), 1.27 - 1.43 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.68 - 2.88 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 6.09 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.37 (m, 1 H), 7.42 - 7.59 (m, 2 H), 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 11.28 (s, 1 H)。

40

【 0 8 5 3 】

実施例 1 2 1 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 4 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-インダゾール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.04 - 0.16 (m, 2 H), 0.25 - 0.44 (m, 2 H), 0.71 - 0.93 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 2.67 - 2.74 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 6.06 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.53 - 7.68 (m, 1 H), 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 11.30 (s, 1 H)。

【 0 8 5 4 】

実施例 1 2 2 (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 1 4 5 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.21 - 1.47 (m, 4 H), 1.69 - 1.86 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.28 - 3.48 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.51 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.65 - 6.75 (m, 2 H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【 0 8 5 5 】

実施例 1 2 3 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 4 5 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.14 - 1.30 (m, 2 H), 1.31 - 1.47 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.16 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 11.34 (br s, 1 H)。

【 0 8 5 6 】

実施例 1 2 4 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 5 5 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.92 - 1.08 (m, 4 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.53 (m, 2 H), 1.91 - 2.02 (m, 1 H), 2.92 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 5.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.87 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H)。

【 0 8 5 7 】

実施例 1 2 5 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 1 8 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.16 - 0.21 (m, 2 H), 0.48 - 0.54 (m, 3 H), 0.77 - 0.81 (m, 2 H), 0.90 - 1.02 (m, 2 H), 1.63 - 1.72 (m, 1 H), 2.87 - 2.93 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.27 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 1 H), 8.29 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 8 5 8 】

10

20

30

40

50

実施例 1 2 6 (2E)-N-[[シクロプロピルメチル]アミノ]スルホニル}-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 3 0 で得られた(2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.07 - 0.09 (m, 2 H), 0.27 - 0.33 (m, 2 H), 0.75 - 0.87 (m, 1 H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 5.88 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1 H), 7.69 - 7.71 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.28 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H).

【 0 8 5 9 】

実施例 1 2 7 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 3 0 で得られた(2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.14 - 1.38 (m, 4 H), 2.74 - 2.80 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 5.90 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1 H), 7.58 - 7.60 (m, 1 H), 7.77 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H).

【 0 8 6 0 】

実施例 1 2 8 (2E)-N-[[3-メチルブチル]アミノ]スルホニル}-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 3 0 で得られた(2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 5 で得られたN-(3-メチルブチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.20 - 1.28 (m, 2 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 2.76 - 2.82 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 5.90 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.78 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1 H).

【 0 8 6 1 】

実施例 1 2 9 (2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 3 0 で得られた(2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 7 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 - 1.43 (m, 2 H), 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 5.90 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1 H).

【 0 8 6 2 】

実施例 1 3 0 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-

10

20

30

40

50

ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 7 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.85 - 2.92 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.81 (br s, 1 H).

【 0 8 6 3 】

実施例 1 3 1 (2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

10

参考例 2 1 8 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 7 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.60 - 0.67 (m, 1 H), 0.81 - 0.95 (m, 6 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 5.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.23 (m, 2 H), 7.38 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 9.14 (br s, 1 H).

【 0 8 6 4 】

実施例 1 3 2 (2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-メチルブチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

20

参考例 2 1 8 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 5 で得られたN-(3-メチルブチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.50 - 0.57 (m, 1 H), 0.78 - 0.94 (m, 9 H), 1.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.60 - 1.69 (m, 2 H), 3.02 - 3.05 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 5.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 9.56 (br s, 1 H).

【 0 8 6 5 】

実施例 1 3 3 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]-3-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

30

参考例 2 6 5 で得られた(2E)-3-[3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.06 - 0.10 (m, 2 H), 0.28 - 0.35 (m, 2 H), 0.78 - 0.85 (m, 1 H), 2.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 5.96 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.36 (m, 3 H), 7.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.20 (m, 1 H), 8.27 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H).

40

【 0 8 6 6 】

実施例 1 3 4 (2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 1 8 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.44 - 0.50 (m, 1 H), 0.73 - 0.76 (m, 2 H), 0.87 - 0.94 (m, 4 H), 1.28 - 1.42 (m, 4 H), 1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 3.43 (q, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.83 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.76 (d, J

50

= 3.6 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 9.87 (br s, 1 H).

【 0 8 6 7 】

実施例 1 3 5 (2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 3 0 で得られた(2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 2 8 7 で得られたN-ペンチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.70 - 0.85 (m, 3 H), 1.05 - 1.24 (m, 4 H), 1.25 - 1.44 (m, 2 H), 2.68 - 2.83 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 5.90 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.78 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H), 11.53 (s, 1 H).

10

【 0 8 6 8 】

実施例 1 3 6 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 2 8 7 で得られたN-ペンチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.70 - 0.83 (m, 3 H), 1.09 - 1.26 (m, 4 H), 1.28 - 1.44 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.79 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 6.11 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1 H), 7.51 (br s, 1 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H), 11.29 (s, 1 H).

20

【 0 8 6 9 】

実施例 1 3 7 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(エチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 5 2 で得られたN-エチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.92 - 3.04 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.13 (br s, 1 H), 5.29 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.04 (br s, 1 H).

30

【 0 8 7 0 】

実施例 1 3 8 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルスルホニル)アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 0 で得られた1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.66 - 1.80 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 3.33 - 3.55 (m, 7 H), 3.93 (s, 4 H), 5.43 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.73 - 6.78 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.14 (br s, 1 H).

40

【 0 8 7 1 】

実施例 1 3 9 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-メチルブチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 5 で得られたN-(3-メチルブチル)スルファミ

50

ドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.52 - 1.68 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.19 (br s, 1 H)。

【 0 8 7 2 】

実施例 1 4 0 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

10

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 3 で得られたN-(シクロヘキシルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.80 - 0.94 (m, 2 H), 1.09 - 1.19 (m, 2 H), 1.37 - 1.49 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 6 H), 2.42 (s, 3 H), 2.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 5.21 (t, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.13 (br s, 1 H)。

【 0 8 7 3 】

実施例 1 4 1 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-イソプロポキシプロピル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

20

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 1 で得られたN-(3-イソプロポキシプロピル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 3.42 - 3.60 (m, 6 H), 5.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 5.72 (br s, 1 H), 6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.90 (br s, 1 H)。

【 0 8 7 4 】

実施例 1 4 2 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-オキソピペリジン-1-イル)スルホニル]アクリルアミド

30

実施例 1 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イルスルホニル)アクリルアミド (2.53 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、1規定塩酸 (10 mL) を加え、70 で3時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 35 : 65, v/v) に付し、表題化合物 (2.23 g, 収率96%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.43 (s, 3 H), 2.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 4 H), 3.52 (s, 3 H), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 4 H), 5.28 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 7.81 (br s, 1 H)。

40

【 0 8 7 5 】

実施例 1 4 3 エチル N-[(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ]スルホニル}-アラニナート

参考例 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 2 6 0 で得られたエチル N-(アミノスルホニル)-アラニナートから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.17 - 1.25 (m, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.53 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.23 (q, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 5.81 (br s, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.60 (br s, 1 H)。

【 0 8 7 6 】

実施例 1 4 4 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(1-プロピルブチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 2 で得られたN-(1-プロピルブチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.19 - 1.47 (m, 8 H), 2.37 (s, 3 H), 3.24 - 3.37 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 4.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.33 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 8 7 7 】

実施例 1 4 5 (2E)-N-[(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 13 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 4 で得られたN-シクロヘキシルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.17 - 1.32 (m, 5 H), 1.49 - 1.57 (m, 1 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 5.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.47 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.32 - 8.36 (m, 1 H)。

【 0 8 7 8 】

実施例 1 4 6 (2E)-N-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 3 で得られたN-(シクロヘキシルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.82 - 0.96 (m, 2 H), 1.08 - 1.29 (m, 4 H), 1.65 - 1.77 (m, 5 H), 2.31 (s, 3 H), 2.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 5.26 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 5.49 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 1 H), 8.30 - 8.34 (m, 1 H), 8.82 (br s, 1 H)。

【 0 8 7 9 】

実施例 1 4 7 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 7 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.47 - 1.58 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.97 (q, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 5.23 (br s, 1 H), 5.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 8.86 (br s, 1 H)。

【 0 8 8 0 】

50

実施例 1 4 8 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

参考例 1 3 3 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 2 H), 0.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.72 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 6.05 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 7.8$, 4.7 Hz, 1 H), 7.63 (br s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 11.31 (br s, 1 H)。

10

【 0 8 8 1 】

実施例 1 4 9 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-メチルブチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 5 で得られたN-(3-メチルブチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 1.56 - 1.70 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 5.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.53 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.0$, 4.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 9.27 (br s, 1 H)。

20

【 0 8 8 2 】

実施例 1 5 0 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 8 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 2 H), 1.42 - 1.51 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.93 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8.3$, 1.5 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

30

【 0 8 8 3 】

実施例 1 5 1 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 3 3 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.28 (m, 2 H), 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.79 (q, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 6.07 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 7.6$, 4.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H), 11.30 (br s, 1 H)。

40

【 0 8 8 4 】

実施例 1 5 2 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.90 (m, 3 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.

50

52 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.91 (q, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.13 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 7.04 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 2 H), 7.97 (br s, 1 H)。

【 0 8 8 5 】

実施例 1 5 3 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.10 - 0.18 (m, 2 H), 0.44 - 0.53 (m, 2 H), 0.86 - 1.00 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.18 - 5.26 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.86 - 6.92 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 2 H)。

【 0 8 8 6 】

実施例 1 5 4 (2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

参考例 8 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.11 - 0.17 (m, 2 H), 0.50 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 0.86 - 0.99 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.23 (br s, 1 H), 5.31 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H)。

【 0 8 8 7 】

実施例 1 5 5 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]アクリルアミド

実施例 1 4 2 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-オキソピペリジン-1-イル)スルホニル]アクリルアミド (301 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (26.3 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 20 : 80, v/v) に付し、表題化合物 (176 mg, 収率58%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.55 - 1.67 (m, 2 H), 1.83 - 1.94 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.53 - 3.62 (m, 2 H), 3.83 (br s, 1 H), 5.36 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.76 (br s, 1 H)。

【 0 8 8 8 】

実施例 1 5 6 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 4 0 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 - 1.39 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.93 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 5.11 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.3

10

20

30

40

50

6 - 7.45 (m, 2 H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

【 0 8 8 9 】

実施例 1 5 7 (2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 5 5 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.10 - 0.18 (m, 2 H), 0.43 - 0.54 (m, 2 H), 0.86 - 1.07 (m, 5 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.75 - 2.86 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 5.25 (br s, 1 H), 5.40 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)。

10

【 0 8 9 0 】

実施例 1 5 8 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 7 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.45 - 1.56 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.85 - 2.92 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.08 (br s, 1 H), 5.24 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.87 - 6.94 (m, 1 H), 6.96 - 7.04 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 1 H)。

20

【 0 8 9 1 】

実施例 1 5 9 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 6 0 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.91 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.00 (br s, 1 H), 5.22 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

30

【 0 8 9 2 】

実施例 1 6 0 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]アクリルアミド

実施例 1 4 2 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-オキソピペリジン-1-イル)スルホニル]アクリルアミド (308 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を攪拌しながら、メチルマグネシウムブロミド (1Mジエチルエーテル溶液、1.4 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル25 : 75、v/v) に付し、表題化合物 (155 mg, 収率49%) を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.25 (s, 3 H), 1.58 - 1.73 (m, 4 H), 2.44 (s, 3 H), 3.15 - 3.32 (m, 2 H), 3.43 - 3.58 (m, 5 H), 5.33 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 8 9 3 】

50

実施例 1 6 1 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(3-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

実施例 1 5 9 で得られた(2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド(248 mg)のアセトニトリル(2.5 mL)溶液に、N-クロロコハク酸イミド(76 mg)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル95:5~60:40、v/v)に付し、得られた固体をヘキサン-酢酸エチル、ついで水-エタノールから結晶化させた。得られた結晶を、さらに分取HPLC(機器および分取条件は参考例97と同様)を用いて精製し、溶出液を濃縮した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(43 mg, 収率16%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.16 - 1.28 (m, 2 H), 1.29 - 1.44 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.78 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 6.10 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.44 - 7.59 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 11.33 (s, 1 H)

【0894】

実施例 1 6 2 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(2-オキソプロポキシ)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

参考例 1 5 7 で得られたエチル(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(2-オキソプロポキシ)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリラート(2.25 g)のテトラヒドロフラン(10 mL)およびエタノール(10 mL)の混合溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(12 mL)を加え、50℃で5時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣に硫酸水素カリウム(1.6 g)の水溶液(10 mL)を加えて中和し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を酢酸エチルおよびテトラヒドロフランに溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-酢酸エチル5:95、v/v)に付し、淡黄色非結晶性固体を得た。

得られた非結晶性固体をアセトニトリル(40 mL)に溶解させ、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(1.68 g)、参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミド(651 mg)、トリエチルアミン(1.23 g)および4-ジメチルアミノピリジン(497 mg)を加え、室温で48時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル35:65、v/v)に付し、ヘキサン-酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物(245 mg, 収率85%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.23 - 1.37 (m, 2 H), 1.40 - 1.51 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.93 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 5.02 (br s, 1 H), 5.27 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.39 - 6.43 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

【0895】

実施例 1 6 3 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

実施例 1 4 3 で得られたエチル N-[(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}アミノ]スルホニル}-アラニナート(380 mg)のテトラヒドロフラン(8 mL)溶液を攪拌しながら、メチルマグネシウムプロミド(1Mジエチルエーテル溶液、5 mL)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル35 : 65、v/v）に付し、表題化合物（130 mg、収率35%）を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 6 H), 1.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.09 - 3.18 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.28 - 5.35 (m, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0896】

実施例164 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド 10

参考例159で得られた(2E)-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例111で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例62と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.91 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 4.02 - 4.10 (m, 2 H), 5.05 (br s, 1 H), 5.26 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.88 - 6.98 (m, 2 H), 7.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.91 (br s, 1 H)。 20

【0897】

実施例165 (2E)-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例159で得られた(2E)-3-{5-[6-(2-メトキシエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例127で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例62と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.46 - 1.54 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.89 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.70 - 3.75 (m, 2 H), 4.03 - 4.11 (m, 2 H), 5.03 (br s, 1 H), 5.20 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.91 - 6.97 (m, 2 H), 7.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.70 (br s, 1 H)。 30

【0898】

実施例166 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

実施例159で得られた(2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド(1.65 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液を攪拌しながら、三臭化ほう素(1Mジクロロメタン溶液、7.4 mL)を-78 で滴下して、-78 で1時間攪拌し、さらに室温で17時間攪拌した。反応混合物にメタノール(10 mL)を加えてクエンチし、反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v）に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物(1.44 g、収率91%)を無色結晶として得た。 40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.29 (m, 2 H), 1.31 - 1.42 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.80 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 6.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.67 - 6.72 (m, 1 H), 7.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 9.22 (s, 1 H), 11.32 (s, 1 H)。

【0899】

実施例167 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)] 50

-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

参考例 1 6 1 で得られた(2E)-3-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.33 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H), 0.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.20 - 1.37 (m, 3 H), 1.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.85 - 2.97 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 5.02 (br s, 1 H), 5.23 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.87 - 6.97 (m, 2 H), 7.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.72 (br s, 1 H)。

【0900】

実施例 1 6 8 (2E)-N-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 6 3 で得られた(2E)-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.14 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H), 0.45 - 0.53 (m, 2 H), 0.86 - 0.98 (m, 1 H), 1.27 - 1.32 (m, 6 H), 2.43 (s, 3 H), 2.80 (t, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 4.43 - 4.54 (m, 1 H), 5.18 - 5.25 (m, 2 H), 6.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.72 - 6.75 (m, 1 H), 6.88 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【0901】

実施例 1 6 9 1-[4-((1E)-3-{[(ブチルアミノ)スルホニル]アミノ}-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル]-1H-インドール-6-イル メタンスルホナート

実施例 1 6 6 で得られた(2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド (335 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液にトリエチルアミン (118 mg)、メタンスルホニルクロリド (124 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v) に付し、ジエチルエーテル - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (284 mg, 収率72%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.94 (q, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 3.15 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 5.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.48 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.34 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 8.24 (br s, 1 H)。

【0902】

実施例 1 7 0 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 6 3 で得られた(2E)-3-[5-(6-イソプロポキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.38 (m, 8 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 4.43 - 4.54 (m, 1 H), 5.00 - 5.08 (m, 1 H), 5.25 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H)。

【0903】

10

20

30

40

50

実施例 171 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロポキシアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 38 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 165 で得られたN-プロポキシルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.58 - 1.64 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 5.28 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.46 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.81 (br s, 1 H)。

【0904】

実施例 172 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 167 で得られた(2E)-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 115 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.11 - 0.17 (m, 2 H), 0.45 - 0.52 (m, 2 H), 0.86 - 0.98 (m, 1 H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.96 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.13 - 5.24 (m, 2 H), 6.40 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.86 - 6.96 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.68 (br s, 1 H)。

【0905】

実施例 173 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-{5-[6-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

参考例 172 で得られた(2E)-3-{5-[6-(2-メトキシ-1-メチルエトキシ)-1H-インドール-1-イル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.23 - 1.38 (m, 5 H), 1.41 - 1.53 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.92 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.37 (d, J = 0.9 Hz, 3 H), 3.42 - 3.60 (m, 5 H), 4.43 - 4.54 (m, 1 H), 5.04 (br s, 1 H), 5.25 (dd, J = 15.8, 2.8 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.89 - 6.96 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.88 (br s, 1 H)。

【0906】

実施例 174 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 175 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 115 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.11 - 0.17 (m, 2 H), 0.45 - 0.52 (m, 2 H), 0.86 - 0.96 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.10 - 5.21 (m, 2 H), 6.73 - 6.76 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H)。

【0907】

実施例 175 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 175 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-インドール-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.90 (q, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.04 (br s, 1 H), 5.22 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.75 (br s, 1 H)。

【0908】

実施例 176 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 167 で得られた(2E)-3-[5-(6-エトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.52 (m, 7 H), 2.43 (s, 3 H), 2.91 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 5.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 6.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 7.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.84 (br s, 1 H)。

【0909】

実施例 177 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 42 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 127 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.44 - 1.55 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.87 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.09 - 5.17 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.40 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【0910】

実施例 178 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 235 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 114 で得られたN-シクロヘキシルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.01 - 1.20 (m, 5 H), 1.42 - 1.52 (m, 1 H), 1.57 - 1.74 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 3.01 (br s, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 6.01 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.56 (br s, 1 H), 7.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 11.27 (s, 1 H)。

【0911】

実施例 179 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

参考例 42 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.23 - 1.37 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.90 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.04 - 5.13 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【0912】

実施例 180 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}-3-{1,3-ジメチル-

5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

参考例 4 2 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.10 - 0.16 (m, 2 H), 0.42 - 0.52 (m, 2 H), 0.83 - 0.98 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.75 - 2.86 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.18 - 5.29 (m, 2 H), 6.91 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.41 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【 0 9 1 3 】

10

実施例 1 8 1 (2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 5 で得られた(2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 2 7 で得られたN-プロピルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.93 (m, 3 H), 1.45 - 1.56 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.85 - 2.94 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.09 (br s, 1 H), 5.24 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 - 6.99 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

20

【 0 9 1 4 】

実施例 1 8 2 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 1 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 7 7 で得られたピペリジン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.50 (br s, 2 H), 1.56 - 1.63 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H), 3.22 - 3.30 (m, 4 H), 3.52 (s, 3 H), 5.37 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 2 H), 7.68 (br s, 1 H)。

30

【 0 9 1 5 】

実施例 1 8 3 (2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル}アクリルアミド

参考例 2 5 で得られた(2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.12 - 0.18 (m, 2 H), 0.45 - 0.52 (m, 2 H), 0.84 - 0.98 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.18 - 5.27 (m, 2 H), 6.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

40

【 0 9 1 6 】

実施例 1 8 4 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 5 で得られた(2E)-3-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.91 (m, 3 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.53 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.92 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.10 (br s, 1 H), 5.27 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.96 - 6.99

50

(m, 1 H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)。

【0917】

実施例 185 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アクリルアミド

参考例 38 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 177 で得られたピペリジン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.48 - 1.55 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 4 H), 2.43 (s, 3 H), 3.25 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 3.51 (s, 3 H), 5.38 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H)。

【0918】

実施例 186 ブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

ブタノール (88.2 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (209 mg) を加え、60 °C で1時間攪拌した。反応液に参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド (350 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (226 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (181 mg) を加え、60 °C で20時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (299 mg, 収率67%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.22 - 1.41 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.87 (m, 2 H), 3.30 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0919】

実施例 187 3,3,3-トリフルオロプロピル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.20 (s, 3 H), 2.38 - 2.47 (m, 1 H), 2.54 - 2.72 (m, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 11.69 (br s, 1 H)。

【0920】

実施例 188 ブチル ({2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 181 で得られた2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.25 - 1.41 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.90 (m, 2 H), 3.32 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 6.73 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6

.97 - 6.99 (m, 1 H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

【 0 9 2 1 】

実施例 1 8 9 シクロプロピルメチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

シクロプロピルメタノール (78.4 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (9 mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (191 mg) を加え、60 で1時間攪拌した。この反応液に参考例 1 7 9 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド (320 mg)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (207 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (166 mg) を加え、60 で20時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン - 酢酸エチル45 : 55、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (182 mg, 収率45%) を無色結晶として得た。融点169.8 - 170.4 。

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.24 - 0.30 (m, 2 H), 0.54 - 0.62 (m, 2 H), 0.98 - 1.11 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.66 - 2.87 (m, 2 H), 3.32 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.87 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)。

20

【 0 9 2 2 】

実施例 1 9 0 ブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 8 4 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 3.11 - 3.20 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.90 - 4.04 (m, 2 H), 4.06 - 4.18 (m, 1 H), 6.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 10.57 (br s, 1 H)。

30

【 0 9 2 3 】

実施例 1 9 1 ブチル ({(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ビニル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 7 8 で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.50 - 1.62 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.00 - 4.15 (m, 2 H), 5.86 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

40

【 0 9 2 4 】

実施例 1 9 2 ブチル ({2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 8 6 で得られた2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 - 0.96 (m, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.66 - 2.87 (m, 2 H), 3.30 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.4

50

7 (s, 3 H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 6.71 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.88 - 6.94 (m, 1 H), 6.95 - 7.03 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1 H)。

【0925】

実施例 193 プロピル (2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル)スルホニル)カルバマート

参考例 179 で得られた 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、プロパノールおよび N,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.53 - 1.67 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.87 (m, 2 H), 3.30 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0926】

実施例 194 ブチル (2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル)スルホニル)カルバマート

参考例 188 で得られた 2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよび N,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.79 - 2.87 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 4.00 - 4.17 (m, 2 H), 6.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 11.71 (br s, 1 H)。

【0927】

実施例 195 イソブチル (2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル)スルホニル)カルバマート

参考例 179 で得られた 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、2-メチルプロパン-1-オールおよび N,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.88 (m, 2 H), 3.30 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.83 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 6.70 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【0928】

実施例 196 ブチル (2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル)スルホニル)カルバマート

参考例 190 で得られた 2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよび N,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.25 - 1.41 (m, 2 H), 1.50 - 1.62 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.67 - 2.89 (m, 2 H), 3.32 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.64 - 6.68 (m, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)。

【0929】

実施例 197 ブチル (2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル)スルホニル)カルバマート

40

40

ブタノール (109 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (254 mg) を加え、60 °C で1時間攪拌した。この反応液に参考例 193 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド (400 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (209 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (168 mg) を加え、60 °C で22時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル60 : 40、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (150 mg, 収率30%) を無色結晶として得た。融点136.1 - 137.3 °C。

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.30 - 1.44 (m, 2 H), 1.54 - 1.66 (m, 2 H), 2.87 - 3.08 (m, 2 H), 3.21 - 3.31 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.83 - 3.96 (m, 1 H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.32 (br s, 1 H)。

【0930】

実施例 198 ブチル [(2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

参考例 195 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.64 - 2.76 (m, 1 H), 2.79 - 2.91 (m, 1 H), 3.33 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 7.47 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)。

【0931】

実施例 199 N-({(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]ビニル}スルホニル)ヘキサナムイド

参考例 178 で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド (213 mg)、ヘキサン酸 (74.1 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (251 mg)、トリエチルアミン (184 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (74.3 mg) およびアセトニトリル (6 mL) からなる混合物を、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル50 : 50、v/v) に付し、表題化合物 (198 mg, 収率73%) を無色非結晶性固体として得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.20 - 1.35 (m, 4 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 2.14 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 5.79 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

40

【0932】

実施例 200 N-({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)ヘキサナムイド

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミドとヘキサン酸から、実施例 199 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.17 - 1.34 (m, 4 H), 1.42 - 1.55 (m, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.58 - 2.70 (m, 1 H), 2.7

50

1 - 2.84 (m, 1 H), 3.33 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0933】

実施例 201 N-({2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)ヘキサナムド

参考例 188 で得られた2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミドとヘキサナム酸から、実施例 199 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.87 - 0.93 (m, 3 H), 1.23 - 1.39 (m, 4 H), 1.53 - 1.66 (m, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.03 - 2.16 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 3.07 - 3.16 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 8.10 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1 H), 11.49 (br s, 1 H)。

【0934】

実施例 202 N-({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)ヘキサナムド

参考例 184 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミドとヘキサナム酸から、実施例 199 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23 - 1.39 (m, 4 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 1 H), 2.00 - 2.13 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.80 - 2.87 (m, 2 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.95 - 4.12 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 10.61 (br s, 1 H)。

【0935】

実施例 203 ブチル {(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}スルファマート

参考例 38 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (342 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (448 mg)、参考例 196 で得られたブチル スルファマート (174 mg)、トリエチルアミン (329 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (132 mg) およびアセトニトリル (10 mL) からなる混合物を、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサノール-酢酸エチル40:60、v/v) に付し、表題化合物 (187 mg, 収率38%) を無色非結晶性固体として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.28 - 1.43 (m, 2 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.26 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 5.56 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)。

【0936】

実施例 204 ブチル {(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}スルファマート

参考例 133 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 196 で得られたブチル スルファマートから、実施例 203 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.20 - 1.33 (m, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 6.0

10

20

30

40

50

6 (d, $J = 16.3$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 12.07 (br s, 1 H)。

【0937】

実施例 205 ブチル {(2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}スルファマート

参考例 81 で得られた(2E)-3-[5-(5-シアノ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 196 で得られたブチル スルファマートから、実施例 203 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.31 - 1.43 (m, 2 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 5.68 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 8.26 (br s, 1 H)。

10

【0938】

実施例 206 ブチル {(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}スルファマート

参考例 21 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 196 で得られたブチル スルファマートから、実施例 203 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.29 - 1.43 (m, 2 H), 1.59 - 1.71 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 4.27 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 5.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.77 - 6.80 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.95 - 7.04 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.93 (br s, 1 H)。

【0939】

実施例 207 N-([5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル)アミノ)スルホニル]ヘキサナムド

参考例 197 で得られたN-{[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}スルファミド (63.3 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (70.4 mg)、ヘキサナム酸 (19.7 mg)、トリエチルアミン (51.7 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (20.8 mg) およびアセトニトリル (2 mL) からなる混合物を、室温で48時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 50 : 50, v/v) に付し、表題化合物 (53.3 mg, 収率66%) を無色結晶として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.33 (m, 4 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.63 - 3.94 (m, 2 H), 5.15 (br s, 1 H), 6.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.62 - 7.78 (m, 2 H)。

40

【0940】

実施例 208 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]カルボニル}エタンスルホンアמיד

2,2,2-トリフルオロエタンアミン (134 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (11mL) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (238 mg) を加え、60 °C で1時間攪拌した。反応液に参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアמיד (400 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (241 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (193 mg) を加え、60 °C で16時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液

50

を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル30 : 70、v/v）に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物（207mg、収率38%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 2.18 (s, 3 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.73 - 3.88 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.98 - 7.07 (m, 2 H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 10.48 (br s, 1 H)。

【0941】

実施例 209 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 181 で得られた2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.95 (m, 3 H), 1.23 - 1.34 (m, 2 H), 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.68 - 2.90 (m, 2 H), 2.96 - 3.17 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 6.17 (br s, 1 H), 6.73 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H)。

【0942】

実施例 210 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 - 1.35 (m, 2 H), 1.36 - 1.48 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.69 - 2.89 (m, 2 H), 2.96 - 3.17 (m, 4 H), 3.47 (s, 3 H), 6.13 (br s, 1 H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.11 (1 H, d, J = 3.4 Hz), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)。

【0943】

実施例 211 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニルエタンスルホンアミド

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、シクロプロピルメチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.12 - 0.19 (m, 2 H), 0.44 - 0.52 (m, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.73 - 2.89 (m, 2 H), 2.93 - 3.10 (m, 4 H), 3.47 (s, 3 H), 6.21 (br s, 1 H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【0944】

実施例 212 (E)-N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド

参考例 178 で得られた(E)-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチレンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 - 1.31 (m, 2 H), 1.33 - 1.43 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.03 - 3.21 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.85 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.18 (br s, 1 H), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8

10

20

30

40

50

.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 0 9 4 5 】

実施例 2 1 3 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 1 8 8 で得られた2-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.79 - 2.89 (m, 2 H), 2.95 - 3.07 (m, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 3.92 (br s, 1 H), 5.39 - 5.49 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 8.10 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.29 - 8.33 (m, 1 H)。

10

【 0 9 4 6 】

実施例 2 1 4 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 1 8 4 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 - 0.96 (m, 3 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.77 - 2.88 (m, 2 H), 3.04 - 3.25 (m, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.75 (br s, 1 H), 5.54 (br s, 1 H), 6.71 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)。

20

【 0 9 4 7 】

実施例 2 1 5 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 1 9 3 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.24 - 1.39 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 2 H), 2.84 - 3.05 (m, 2 H), 3.10 - 3.21 (m, 2 H), 3.30 (br s, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 4 H), 6.05 (br s, 1 H), 6.76 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

【 0 9 4 8 】

実施例 2 1 6 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 1 9 0 で得られた2-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.88 - 0.94 (m, 3 H), 1.24 - 1.34 (m, 2 H), 1.35 - 1.48 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.74 - 2.89 (m, 2 H), 3.00 - 3.16 (m, 4 H), 3.50 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.07 (br s, 1 H), 6.43 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 6.67 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)。

【 0 9 4 9 】

実施例 2 1 7 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)カルボニル]エタンスルホンアミド

参考例 1 7 9 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、プロピルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミ

50

ダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.38 - 1.51 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68 - 2.88 (m, 2 H), 2.99 - 3.12 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 6.15 (br s, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0950】

実施例 218 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 186 で得られた2-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.95 (m, 3 H), 1.23 - 1.48 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68 - 2.89 (m, 2 H), 2.99 - 3.16 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 6.13 (br s, 1 H), 6.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 1 H), 6.94 - 7.03 (m, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1 H)。

【0951】

実施例 219 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(イソブチルアミノ)カルボニル]エタンスルホンアミド

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、イソブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.67 (dd, $J = 13.6, 6.6$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.69 - 2.89 (m, 2 H), 2.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 2.99 - 3.11 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.22 (br s, 1 H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H)。

【0952】

実施例 220 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド

参考例 195 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[6-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.94 (m, 3 H), 1.22 - 1.34 (m, 2 H), 1.36 - 1.47 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.66 - 2.78 (m, 1 H), 2.79 - 2.91 (m, 1 H), 2.98 - 3.17 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 6.16 (br s, 1 H), 6.83 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【0953】

実施例 221 プロピル ({2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 181 で得られた2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、プロパノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.90 (m, 2 H), 3.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 6.73 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 - 6.99 (m, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【0954】

実施例 222 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(3-メチルブチル)アミノ]カルボニル}エタンスルホンアミド

40

50

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、3-メチルブタン-1-アミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.50 - 1.63 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.70 - 2.89 (m, 2 H), 2.94 - 3.08 (m, 2 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.45 - 3.50 (m, 3 H), 6.09 (br s, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【0955】

実施例 223 ベンジル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート 10

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ベンジルアルコールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.26 (s, 3 H), 2.62 - 2.86 (m, 2 H), 3.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 5.07 (s, 2 H), 6.66 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 3 H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0956】

実施例 224 2,2,2-トリフルオロエチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート 20

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、2,2,2-トリフルオロエタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.29 (s, 3 H), 2.67 - 2.84 (m, 2 H), 3.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.32 - 4.43 (m, 2 H), 6.70 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.89 - 6.93 (m, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0957】

実施例 225 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド 30

参考例 200 で得られた2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.87 - 0.95 (m, 3 H), 1.22 - 1.48 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 2.68 - 2.93 (m, 2 H), 3.02 - 3.16 (m, 4 H), 3.49 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.10 (br s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H)。

【0958】

実施例 226 ブチル ({2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート 40

参考例 200 で得られた2-[5-(5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 - 0.96 (m, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.50 - 1.61 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.69 - 2.89 (m, 2 H), 3.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 6.47 (s, 1 H), 6.63 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H)。

【0959】

実施例 227 (2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル 50

)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

参考例 203 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸とブタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 5.64 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【0960】

実施例 228 2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(プロピルアミノ)カルボニル]エタンスルホンアミド

参考例 181 で得られた2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、プロピルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.38 - 1.52 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.68 - 2.91 (m, 2 H), 2.96 - 3.17 (m, 4 H), 3.48 (s, 3 H), 6.20 (br s, 1 H), 6.73 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H)。

【0961】

実施例 229 シクロプロピルメチル ({2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 181 で得られた2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、シクロプロピルメタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.23 - 0.30 (m, 2 H), 0.53 - 0.61 (m, 2 H), 0.99 - 1.12 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.65 - 2.91 (m, 2 H), 3.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 6.73 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)。

【0962】

実施例 230 2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]カルボニル}エタンスルホンアミド

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、2,2-ジメチルプロパン-1-アミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.85 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H), 2.91 - 2.95 (m, 2 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.29 (br s, 1 H), 6.70 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0963】

実施例 231 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アクリルアミド

参考例 235 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 177 で得られたピペリジン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 - 1.27 (m, 1 H), 1.47 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.65 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.23 - 3.30 (m, 4 H), 3.58 (s, 3 H), 5.60 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H)。

【0964】

10

20

30

40

50

実施例 2 3 2 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 0 6 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸(346 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(483 mg)、ペンタン-1-スルホンアミド(185 mg)、トリエチルアミン(354 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(142 mg)およびアセトニトリル(12 mL)からなる混合物を、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物(448 mg, 収率89%)を無色結晶として得た。融点211.1 - 212.9。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.44 (m, 4 H), 1.73 - 1.87 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.38 - 3.47 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【0965】

実施例 2 3 3 3-メチルブチル({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 7 9 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、3-メチルブタン-1-オールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.43 - 1.51 (m, 2 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.87 (m, 2 H), 3.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 4.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【0966】

実施例 2 3 4 2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}エタンスルホンアミド

参考例 1 8 1 で得られた2-[5-(6-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、シクロプロピルメチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.12 - 0.18 (m, 2 H), 0.42 - 0.51 (m, 2 H), 0.79 - 0.91 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.67 - 2.90 (m, 2 H), 2.98 (dd, $J = 7.1, 5.6$ Hz, 2 H), 3.03 - 3.19 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 6.27 (br s, 1 H), 6.73 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H)。

【0967】

実施例 2 3 5 シクロプロピルメチル({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

40

参考例 1 8 4 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、シクロプロピルメタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 0.53 - 0.61 (m, 2 H), 1.02 - 1.15 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 3.13 (br s, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 3.90 - 4.05 (m, 2 H), 6.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 10.60 (br s, 1 H)。

【0968】

実施例 2 3 6 4,4,4-トリフルオロブチル({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,

50

3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 7 9 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、4,4,4-トリフルオロブタン-1-オールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.04 - 2.20 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.66 - 2.88 (m, 2 H), 3.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 2 H), 6.70 (dd, $J = 3.2, 0.8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【 0 9 6 9 】

10

実施例 2 3 7 イソブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 8 4 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、イソブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.79 - 2.88 (m, 2 H), 3.10 - 3.22 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.85 - 4.10 (m, 2 H), 6.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 10.52 (br s, 1 H)。

20

【 0 9 7 0 】

実施例 2 3 8 N-({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)ピペリジン-1-カルボキサミド

実施例 1 8 6 で得られたブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート (347 mg) のトルエン (8 mL) 溶液にピペリジン (196 mg) を加え、90 で4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル30 : 70、v/v) に付し、表題化合物 (118 mg, 収率33%) を無色非結晶性固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.45 - 1.65 (m, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 2.61 - 2.86 (m, 2 H), 3.19 - 3.26 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 5 H), 6.68 (dd, $J = 3.3, 0.8$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 2 H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H)。

【 0 9 7 1 】

実施例 2 3 9 プロピル ({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 8 4 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、プロパノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.59 - 1.70 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.86 - 4.11 (m, 3 H), 6.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 10.60 (br s, 1 H)。

40

【 0 9 7 2 】

実施例 2 4 0 4,4,4-トリフルオロブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 1 8 4 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、4,4,4-トリフルオロブタン-1-オールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

50

参考例 2 1 5 で得られた(2E)-3-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.17 - 1.45 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H), 2.78 - 2.87 (m, 2 H), 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 6.21 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.68 (dd, $J = 7.2, 5.3$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 7.74 - 7.78 (m, 1 H), 11.31 (s, 1 H)。

【 0 9 7 8 】

実施例 2 4 6 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 1 8 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.57 - 0.70 (m, 1 H), 0.75 - 0.98 (m, 6 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.42 - 1.56 (m, 2 H), 1.65 - 1.80 (m, 1 H), 2.96 - 3.03 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 5.11 - 5.18 (m, 1 H), 5.75 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 6.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.27 - 8.35 (m, 1 H), 9.20 (br s, 1 H)。

【 0 9 7 9 】

実施例 2 4 7 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 2 1 で得られた(2E)-3-[3-シクロプロピル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.45 - 0.58 (m, 1 H), 0.60 - 0.80 (m, 1 H), 0.82 - 0.88 (m, 2 H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.32 - 1.46 (m, 2 H), 1.50 - 1.69 (m, 3 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 5.25 - 5.32 (m, 1 H), 6.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 7.3, 5.0$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 10.61 (br s, 1 H)。

【 0 9 8 0 】

実施例 2 4 8 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 1 3 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.14 - 0.20 (m, 2 H), 0.49 - 0.55 (m, 2 H), 0.88 - 1.02 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.86 - 2.91 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 5.32 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 5.47 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1 H), 8.27 - 8.34 (m, 1 H), 8.77 (s, 1 H)。

【 0 9 8 1 】

実施例 2 4 9 (2E)-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 6 0 で得られた(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.10 - 0.17 (m, 2 H), 0.44 - 0.53 (m, 2 H), 0.83 - 0.92 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.14 - 5.20 (m, 2 H), 6.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 3.4, 0.8$ Hz, 1 H), 6.90 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H)。

【 0 9 8 2 】

実施例 2 5 0 (2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

実施例 2 3 0 で得られた(2E)-3-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 1.71 - 1.84 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 5.61 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.41 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.10 (m, 1 H), 8.33 - 8.35 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H)。

【 0 9 8 3 】

実施例 2 5 1 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 13 3 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.36 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 5.67 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 4 H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.20 (br s, 1 H), 8.38 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1 H)。

【 0 9 8 4 】

実施例 2 5 2 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 1 3 3 で得られた(2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.46 (m, 4 H), 1.72 - 1.86 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 3.35 - 3.46 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.66 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 8.08 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1 H), 8.39 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H)。

【 0 9 8 5 】

実施例 2 5 3 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 2 4 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.35 (m, 4 H), 1.65 - 1.75 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 5.54 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

【 0 9 8 6 】

実施例 2 5 4 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

10

20

30

40

50

参考例 2 2 7 で得られた (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.26 - 1.42 (m, 4 H), 1.66 - 1.78 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 5.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H)。

【 0 9 8 7 】

実施例 2 5 5 カリウム {(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド 10

実施例 2 5 4 で得られた (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.77 - 0.83 (m, 3 H), 1.18 - 1.23 (m, 4 H), 1.37 - 1.46 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.81 - 2.88 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 5.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 5.4, 0.9$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H)。

【 0 9 8 8 】

実施例 2 5 6 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド 20

参考例 2 2 7 で得られた (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られた N-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.40 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.74 - 2.81 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 6.05 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H)。

【 0 9 8 9 】

実施例 2 5 7 ナトリウム {(2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 3 8 で得られた (2E)-3-[5-(6-メトキシ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 2 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 0.77 - 0.84 (m, 3 H), 1.18 - 1.24 (m, 4 H), 1.42 - 1.48 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.82 - 2.88 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 5.61 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 2 H), 7.33 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H)。

【 0 9 9 0 】

実施例 2 5 8 (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 1 3 3 で得られた (2E)-3-[5-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と 1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.36 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 6.06 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.16 (dd 40 50

, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H), 11.87 (s, 1 H)。

【0991】

実施例 259 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 21 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.35 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.59 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.79 - 6.87 (m, 2 H), 6.90 - 7.00 (m, 1 H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.22 - 7.37 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H)。

10

【0992】

実施例 260 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

実施例 259 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド(312 mg)のジクロロメタン(30 mL)溶液を-78 で攪拌しながら、三臭化ほう素(1Mジクロロメタン溶液、1.3 mL)を滴下して、-78 で1時間攪拌した。さらに室温に昇温し30時間攪拌し、つづいて2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル35:65、v/v)に付し、ヘキサン-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物(220 mg, 収率72%)を無色結晶として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.32 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 5.19 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.73 - 6.88 (m, 4 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H)。

【0993】

実施例 261 (2E)-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

30

参考例 233 で得られた(2E)-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.83 - 0.90 (m, 3 H), 1.25 - 1.41 (m, 4 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 6.18 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.40 - 7.65 (m, 6 H), 7.73 (s, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H)。

【0994】

実施例 262 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]アクリルアミド

参考例 233 で得られた(2E)-3-[3-(1-ナフチル)-2-チエニル]アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

40

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.23 - 1.38 (m, 2 H), 1.41 - 1.54 (m, 2 H), 2.91 - 3.00 (m, 2 H), 5.11 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.13 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.40 - 7.67 (m, 6 H), 7.84 (s, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 2 H)。

【0995】

実施例 263 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 235 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3

50

-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.44 - 1.52 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.96 - 3.03 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.20 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 5.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H)。

【 0 9 9 6 】

実施例 2 6 4 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 3 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (380 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (494 mg)、参考例 1 1 5 で得られたN-(シクロプロピルメチル)スルファミド (186 mg)、トリエチルアミン (372 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (151 mg) およびアセトニトリル (8 mL) からなる混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (ヘキサン - 酢酸エチル 35 : 65, v/v) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (290 mg, 収率 53%) を無色結晶として得た。融点 209.3-210.0 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.13 - 0.19 (m, 2 H), 0.48 - 0.56 (m, 2 H), 0.89 - 1.03 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.86 (dd, $J = 7.2, 6.0$ Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 5.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 5.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)。

【 0 9 9 7 】

実施例 2 6 5 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 3 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.45 (m, 4 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.53 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)。

【 0 9 9 8 】

実施例 2 6 6 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 3 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.36 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 5.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 3 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H)。

【 0 9 9 9 】

実施例 2 6 7 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例 2 3 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3

-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.35 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.83 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

【1000】

実施例268 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

実施例267で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド(396 mg)のジクロロメタン(15 mL)溶液を0 で攪拌しながら、三臭化ほう素(1Mジクロロメタン溶液、2.4 mL)を滴下して、0 で4時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えてクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン-エタノールから結晶化させることにより、表題化合物(190 mg, 収率49%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.24 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 6.11 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.69 - 6.74 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.25 - 8.30 (m, 2 H), 10.64 (s, 1 H), 11.80 (s, 1 H)。

【1001】

実施例269 (2E)-3-[5-(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド

参考例238で得られた(2E)-3-[5-(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と参考例111で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例62と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.44 - 1.55 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.14 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 5.43 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)。

【1002】

実施例270 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(2-メトキシ-4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド

参考例136で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸と2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 2.33 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.89 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.16 - 7.19 (m, 1 H), 7.31 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.93 - 7.96 (m, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H)。

【1003】

実施例271 3-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

氷浴で0 に冷却したイミダゾリジン-2,4-ジオン(116 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液を攪拌しながら、60%水素化ナトリウム(油性、49 mg)を加え、0 で20分間攪拌した。この反応液に、参考例239で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1

10

20

30

40

50

-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル メタンスルホナート (329 mg) を0 で加えたのち、反応混合物を80 で18時間攪拌した。この反応液を室温に冷却したのち、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (195 mg, 収率58%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.18 (s, 3 H), 2.29 - 2.46 (m, 2 H), 3.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.64 - 3.79 (m, 2 H), 6.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H)。

【 1 0 0 4 】

実施例 2 7 2 3-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-5-プロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン

参考例 2 3 9 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル メタンスルホナートと5-プロピルイミダゾリジン-2,4-ジオンから、実施例 2 7 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 2 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.68 - 1.84 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.38 - 2.51 (m, 1 H), 2.61 - 2.74 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 5 H), 3.70 - 3.89 (m, 1 H), 5.27 - 5.29 (m, 1 H), 6.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 1 0 0 5 】

実施例 2 7 3 1-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}ピペラジン-2-オン 1 塩酸塩

参考例 2 4 0 で得られたtert-ブチル 4-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート (223 mg) の酢酸エチル (4 mL) 溶液に、4M塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えたのち、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮したのち、残渣を分取HPLC (機器および分取条件は参考例 9 7 と同様) を用いて精製した。得られた非結晶性固体を炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣に4M塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えたのち、混合液を減圧下で濃縮、乾燥することにより、表題化合物 (132 mg, 収率68%) を無色非結晶性固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 2.24 (s, 3 H), 2.25 - 2.46 (m, 2 H), 3.15 - 3.34 (m, 6 H), 3.38 (s, 3 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 6.77 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 9.54 (s, 2 H)。

【 1 0 0 6 】

実施例 2 7 4 ブチル {2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エトキシ}カルバマート

参考例 2 4 2 で得られた1-{4-[2-(アミノオキシ)エチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-5-クロロ-1H-インドール (308 mg) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、トリエチルアミン (330 mg) を加え、さらにクロロギ酸ブチル (172 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 25 : 75, v/v) に付し、表題化合物 (146 mg, 収率35%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.40 (m, 2 H), 1.49 - 1.62 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.45 - 2.68 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.79 (s,

10

20

30

40

50

1 H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【 1 0 0 7 】

実施例 2 7 5 N-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エトキシ}-N'-ベンチル尿素

参考例 2 4 2 で得られた1-{4-[2-(アミノオキシ)エチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-5-クロロ-1H-インドール (300 mg) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、ベンチルイソシアナート (175 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 25 : 75、v/v) に付し、さらに分取HPLC (機器および分取条件は参考例 9 7 と同様) を用いて精製し、表題化合物 (171 mg, 収率41%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.18 - 1.47 (m, 6 H), 2.30 (s, 3 H), 2.45 - 2.66 (m, 2 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.66 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 5.29 - 5.38 (m, 1 H), 6.66 - 6.71 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)。

【 1 0 0 8 】

実施例 2 7 6 (4R)-5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-4-イソプロピル-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド

参考例 2 4 3 で得られた(4R)-5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-4-イソプロピル-2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド (205 mg) をトリフルオロ酢酸 (4 mL) に溶解し、この溶液を65 °Cで7時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール 95 : 5、v/v) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (41 mg, 収率25%) を無色結晶として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.67 (dd, J = 14.0, 7.0 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.58 - 2.85 (m, 4 H), 3.06 - 3.30 (m, 1 H), 3.48 - 3.53 (m, 4 H), 6.70 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H)。

【 1 0 0 9 】

実施例 2 7 7 N-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エトキシ}-4-メチルベンズアミド

参考例 2 4 2 で得られた1-{4-[2-(アミノオキシ)エチル]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル}-5-クロロ-1H-インドールと4-メチルベンゾイル クロリドから、実施例 2 7 4 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 2.31 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.64 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.78 - 3.95 (m, 2 H), 6.66 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.14 - 7.27 (m, 6 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H)。

【 1 0 1 0 】

実施例 2 7 8 カリウム {(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 9 で得られた(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.77 - 0.84 (m, 3 H), 1.16 - 1.25 (m, 4 H), 1.40 - 1.48 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 5.59 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd,

10

20

30

40

50

J = 8.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.24 - 8.28 (m, 1 H)。

【 1 0 1 1 】

実施例 2 7 9 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

ブチルアミン (110 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (265 mg) を加え、60 °C で1時間攪拌した。反応液に参考例 2 4 6 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド (350 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (259 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (209 mg) を加え、60 °C で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル60 : 40、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (200mg, 収率45%) を無色結晶として得た。融点 166.8 - 167.6 °C。

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.90 - 0.96 (m, 7 H), 1.23 - 1.52 (m, 4 H), 1.76 - 1.84 (m, 1 H), 2.75 - 3.02 (m, 2 H), 3.08 - 3.20 (m, 2 H), 3.21 - 3.34 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.75 - 3.90 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H)。

20

【 1 0 1 2 】

実施例 2 8 0 ブチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 2 4 6 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.78 - 1.00 (m, 7 H), 1.30 - 1.41 (m, 2 H), 1.53 - 1.65 (m, 2 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 2.80 - 3.03 (m, 2 H), 3.18 - 3.30 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.94 - 4.18 (m, 3 H), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H)。

30

【 1 0 1 3 】

実施例 2 8 1 5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシド

参考例 2 4 7 で得られた5-{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-2-(4-メトキシベンジル)-1,2,5-チアジアゾリジン-3-オン 1,1-ジオキシドから、実施例 2 7 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 2.22 (s, 3 H), 2.30 - 2.47 (m, 2 H), 2.90 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.43 - 3.70 (m, 2 H), 6.76 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)。

40

【 1 0 1 4 】

実施例 2 8 2 (2E)-3-[1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 5 1 で得られた(2E)-3-[1-ベンジル-3-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.84 - 0.90 (m, 3 H), 1.23 - 1.40 (m, 4 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.35 - 3.40 (m, 2 H), 4.91 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 5.51 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.81 - 6.91 (m, 3 H), 7.12 - 7.25 (m, 4 H), 7.38 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 8.02 (d

50

d, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 8.06 - 8.17 (m, 1 H), 8.32 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H)。

【 1 0 1 5 】

実施例 2 8 3 (2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

参考例 2 3 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸 (414 mg)、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 (547 mg)、ブタン-1-スルホンアミド (188 mg)、トリエチルアミン (412 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (165 mg) およびアセトニトリル (12 mL) からなる混合物を、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル30 : 70、v/v) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (505 mg, 収率88%) を無色結晶として得た。融点245.3 - 248.1。

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.37 - 3.43 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.53 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H)。

20

【 1 0 1 6 】

実施例 2 8 4 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(プロピルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 3 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とプロパン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.53 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

30

【 1 0 1 7 】

実施例 2 8 5 カリウム {(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパ-2-エノイル}(ペンチルスルホニル)アザニド

実施例 2 6 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 7 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.78 - 0.83 (m, 3 H), 1.17 - 1.24 (m, 4 H), 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.80 - 2.89 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 5.56 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.26 - 8.29 (m, 2 H)。

40

【 1 0 1 8 】

実施例 2 8 6 (2E)-3-[5-(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.30 - 1.45 (m, 4 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.34 - 3.45 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.52 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 2.

50

1 Hz, 1 H)。

【 1 0 1 9 】

実施例 2 8 7 (2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ブチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 3 8 で得られた(2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とブタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.36 - 1.49 (m, 2 H), 1.70 - 1.82 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 5.52 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)。

10

【 1 0 2 0 】

実施例 2 8 8 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド

実施例 2 6 9 で得られた(2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド (395 mg)、シクロプロピルボロン酸 (408 mg)、2.0M炭酸ナトリウム水溶液 (1.6 mL) および 1,2-ジメトキシエタン (10 mL) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (92 mg) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、40時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル 45 : 55、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (125 mg, 収率34%) を無色結晶として得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.74 - 0.80 (m, 2 H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.05 - 1.10 (m, 2 H), 1.24 - 1.41 (m, 2 H), 1.44 - 1.55 (m, 2 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.98 - 3.05 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 5.09 - 5.25 (m, 1 H), 5.44 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.73 (br s, 1 H)。

30

【 1 0 2 1 】

実施例 2 8 9 (2E)-3-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

実施例 2 8 6 で得られた(2E)-3-[5-(5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドとシクロプロピルボロン酸から、実施例 2 8 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.74 - 0.80 (m, 2 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.07 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2 H), 1.26 - 1.47 (m, 4 H), 1.72 - 1.86 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 5.51 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H)。

40

【 1 0 2 2 】

実施例 2 9 0 tert-ブチル 5-メチル-4-{(1E)-3-オキソ-3-[(ペンチルスルホニル)アミノ]プロパ-1-エン-1-イル}-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

参考例 2 5 5 で得られた(2E)-3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

50

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24 - 1.42 (m, 4 H), 1.65 (s, 9 H), 1.66 - 1.76 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 3.28 - 3.33 (m, 2 H), 5.18 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1 H)。

【 1 0 2 3 】

実施例 2 9 1 (2E)-3-[5-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

実施例 2 9 0 で得られた tert-ブチル 5-メチル-4-((1E)-3-オキソ-3-[(ペンチルスルホニル)アミノ]プロパ-1-エン-1-イル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (321 mg) にトリフルオロ酢酸 (6 mL) を加え、0 で90分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル15 : 85、v/v) に付し、ヘキサン - エタノールから結晶化させることにより、表題化合物 (146 mg, 収率57%) を無色結晶として得た。

10

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.25 - 1.45 (m, 4 H), 1.71 - 1.89 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 3.35 - 3.42 (m, 2 H), 5.51 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.10 - 7.41 (m, 3 H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 11.99 (s, 1 H)。

20

【 1 0 2 4 】

実施例 2 9 2 trans-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

参考例 1 4 8 で得られた trans-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパンカルボン酸 (312 mg) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、撹拌しながら室温で1-ペンタンスルホンアミド (144 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (231 mg) およびN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (363 mg) を加え、室温で15時間撹拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル90 : 10 ~ 80 : 20、v/v) に付し、表題化合物 (210 mg, 収率48%) を無色非結晶性固体として得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.70 - 0.84 (m, 2 H), 0.86 - 0.95 (m, 3 H), 1.14 - 1.52 (m, 4 H), 1.60 - 1.84 (m, 3 H), 1.95 - 2.21 (m, 1 H), 2.31 (s, 1.5 H), 2.32 (s, 1.5 H), 2.86 - 3.01 (m, 0.5 H), 3.10 - 3.24 (m, 0.5 H), 3.26 - 3.37 (m, 1 H), 3.54 (s, 1.5 H), 3.58 (s, 1.5 H), 6.74 - 6.84 (m, 1 H), 6.86 - 7.05 (m, 1 H), 7.14 (t, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

【 1 0 2 5 】

実施例 2 9 3 trans-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

40

参考例 1 4 8 で得られた trans-2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]シクロプロパンカルボン酸と参考例 1 1 1 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 6 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.31 - 0.60 (m, 1 H), 0.73 - 0.90 (m, 3 H), 0.83 - 1.00 (m, 1 H), 1.14 - 1.49 (m, 3 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H), 1.81 - 2.04 (m, 2 H), 2.19 - 2.25 (m, 3 H), 2.57 - 2.93 (m, 2 H), 3.34 - 3.43 (m, 3 H), 6.76 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.94 - 7.12 (m, 1 H), 7.13 - 7.27 (m, 1 H), 7.44 - 7.57 (m, 1 H), 7.58 (dd, J = 3.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 11.24 - 11.66 (m, 1 H)。

【 1 0 2 6 】

50

実施例 294 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド

ブチルアミン (90.6 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (218 mg) を加え、60 で1時間攪拌した。反応液に参考例 208 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド (400 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (220 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (176 mg) を加え、60 で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (323g, 収率64 %) を無色結晶として得た。融点162.7 - 164.0 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 - 0.96 (m, 3 H), 1.26 - 1.40 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.78 - 2.92 (m, 2 H), 3.07 - 3.24 (m, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.64 - 3.80 (m, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 6.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H)。

【1027】

実施例 295 ブチル [(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

ブタノール (91.8 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (217 mg) を加え、60 で1時間攪拌した。この反応液に参考例 208 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド (400 mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (220 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (176 mg) を加え、60 で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル40 : 60、v/v) に付し、ヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (214 mg, 収率43%) を無色結晶として得た。融点122.3 - 123.2 。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.30 - 1.44 (m, 2 H), 1.54 - 1.66 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.74 - 2.90 (m, 2 H), 3.11 - 3.23 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.91 - 4.18 (m, 3 H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 10.41 (br s, 1 H)。

【1028】

実施例 296 エチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 179 で得られた2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド (520 mg) のピリジン (20 mL) 溶液に、クロロ炭酸エチル (10 mL) を加え、2時間加熱還流した。反応液に1規定塩酸 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過操作後、ろ液を濃縮した。残渣をヘキサン - 酢酸エチルから結晶化させることにより、表題化合物 (426 mg, 収率68%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.65 - 2.87 (m, 2 H), 3.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【1029】

実施例 297 ブチル ({2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 210 で得られた2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-

10

20

30

40

50

イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 186 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 2 H), 1.52 - 1.64 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.85 - 3.96 (m, 1 H), 4.00 - 4.17 (m, 2 H), 6.65 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 11.91 (br s, 1 H)。

【 1 0 3 0 】

実施例 298 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

10

参考例 210 で得られた2-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよびN,N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例 208 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 - 0.96 (m, 3 H), 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.38 - 1.51 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.80 - 2.89 (m, 2 H), 3.00 (br s, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.95 (br s, 1 H), 6.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 1 0 3 1 】

実施例 299 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(プロピルスルホニル)アクリルアミド

20

参考例 203 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸とプロパン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H), 1.72 - 1.86 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 5.65 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【 1 0 3 2 】

実施例 300 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

30

参考例 203 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.83 - 0.91 (m, 3 H), 1.24 - 1.43 (m, 4 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 3.33 - 3.42 (m, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 5.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【 1 0 3 3 】

実施例 301 (2E)-N-[(ブチルアミノ)スルホニル]-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリルアミド

40

参考例 203 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 111 で得られたN-ブチルスルファミドから、実施例 62 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.83 - 0.90 (m, 3 H), 1.25 - 1.38 (m, 2 H), 1.42 - 1.54 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 5.17 (t, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 5.52 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 8.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【 1 0 3 4 】

実施例 302 (2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピ

50

リジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アクリルアミド

参考例 203 で得られた(2E)-3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}アクリル酸と参考例 177 で得られたピペリジン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.46 - 1.65 (m, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 3.22 - 3.29 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 5.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.91 (br s, 1 H), 8.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H)。

【1035】

10

実施例 303 3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロピル [(ブチルアミノ)スルホニル]カルバマート

参考例 212 で得られた3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパン-1-オール、イソシアン酸クロロスルホニルおよびブチルアミンから、実施例 71 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.33 - 1.47 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 3 H), 1.78 - 1.91 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 - 2.57 (m, 2 H), 3.11 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.67 - 3.78 (m, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 1 H), 5.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H)。

20

【1036】

実施例 304 (2E)-3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 258 で得られた(2E)-3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.80 - 0.94 (m, 6 H), 1.23 - 1.30 (m, 4 H), 1.33 - 1.48 (m, 2 H), 1.55 - 1.65 (m, 2 H), 1.68 - 1.83 (m, 2 H), 2.73 - 2.80 (m, 2 H), 3.11 - 3.18 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 5.39 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.57 (m, 9 H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 2 H)。

30

【1037】

実施例 305 3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-(ペンチルスルホニル)プロパンアミド

実施例 304 で得られた(2E)-3-[1-ベンジル-2-ブチル-4-(1-ナフチル)-1H-イミダゾール-5-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドから、実施例 2 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.84 - 0.89 (m, 6 H), 1.24 - 1.42 (m, 6 H), 1.55 - 1.75 (m, 4 H), 1.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.63 - 2.76 (m, 4 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.28 - 7.53 (m, 7 H), 7.82 - 7.89 (m, 3 H)。

40

【1038】

実施例 306 3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル エチルカルバマート

参考例 66 で得られた3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オール (374 mg) のピリジン (4 mL) 溶液に、エチルイソシアナート (525 mg) を加え、室温で14時間攪拌し、さらに50 で5時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル30 : 70, v/v) に付し、表題化合物 (398 mg, 収率86%) を無色油状物として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 2.19 - 2.38 (m, 5 H), 2.90 - 3.20 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.70 - 3.92 (m, 2 H), 4.28 (s, 1 H), 6.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)。

【 1 0 3 9 】

実施例 3 0 7 (2E)-3-(2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-1H-ピロール-3-イル)-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 7 7 で得られた(2E)-3-(2,5-ジメチル-4-(1-ナフチル)-1-{{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-1H-ピロール-3-イル)アクリル酸とペンタン-1-スルホンアミドから、実施例1と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.00 (s, 9 H), 0.79 - 0.87 (m, 3 H), 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 1.20 - 1.29 (m, 4 H), 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 2.45 - 2.48 (m, 3 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 4.83 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 5.18 - 5.28 (m, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.42 - 7.57 (m, 3 H), 7.70 - 7.76 (m, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 2 H)。

【 1 0 4 0 】

実施例 3 0 8 シクロプロピルメチル [(2-{{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

参考例 2 0 8 で得られた2-{{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、シクロプロピルメタノールおよびN, N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例186と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.31 (t, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 0.55 - 0.61 (m, 2 H), 1.03 - 1.16 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.74 - 3.82 (m, 1 H), 3.91 - 4.08 (m, 2 H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.27 (m, 1 H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 10.46 (br s, 1 H)。

【 1 0 4 1 】

実施例 3 0 9 N-{{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}-2-{{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド

参考例 2 0 8 で得られた2-{{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、シクロプロピルメチルアミンおよびN, N'-カルボニルジイミダゾールから、実施例208と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.16 - 0.23 (m, 2 H), 0.47 - 0.54 (m, 2 H), 0.86 - 1.00 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.76 - 2.89 (m, 2 H), 2.99 (br s, 2 H), 3.19 (br s, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.68 - 3.87 (m, 1 H), 5.61 (br s, 1 H), 6.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H)。

【 1 0 4 2 】

実施例 3 1 0 3-{{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロピル}{{[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

参考例 2 1 2 で得られた3-{{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロパン-1-オール、イソシアン酸クロロスルホニルおよび2-アミノエチルイソプロピルエーテルから、実施例71と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 1.56 (dd, $J = 12.6, 6.4$ Hz

10

20

30

40

50

, 1 H), 1.74 - 1.88 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.35 - 2.55 (m, 2 H), 3.21 - 3.30 (m, 2 H), 3.50 - 3.64 (m, 6 H), 3.71 - 3.81 (m, 1 H), 4.13 - 4.25 (m, 1 H), 5.52 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H)。

【 1 0 4 3 】

実施例 3 1 1 ブチル({2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート

参考例 2 8 2 で得られた2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブタノールおよび N , N ' -カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.73 - 0.80 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.00 - 1.08 (m, 2 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 1.52 - 1.64 (m, 2 H), 1.99 - 2.09 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.81 - 2.87 (m, 2 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.00 - 4.17 (m, 2 H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 11.93 (br s, 1 H)。

10

【 1 0 4 4 】

実施例 3 1 2 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド

参考例 2 8 2 で得られた2-[5-(5-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、ブチルアミンおよび N , N ' -カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.73 - 0.81 (m, 2 H), 0.89 - 0.96 (m, 3 H), 1.02 - 1.09 (m, 2 H), 1.24 - 1.52 (m, 4 H), 1.99 - 2.11 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H), 3.00 (br s, 1 H), 3.09 - 3.24 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.94 (br s, 1 H), 5.43 (br s, 1 H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 1 H)。

20

【 1 0 4 5 】

実施例 3 1 3 3-メチルブチル [(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

参考例 2 0 8 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、3-メチルブタン-1-オールおよび N , N ' -カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.46 - 1.55 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.78 - 2.91 (m, 2 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.93 - 4.08 (m, 2 H), 4.10 - 4.22 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 10.46 (br s, 1 H)。

30

【 1 0 4 6 】

実施例 3 1 4 2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-[(3-メチルブチル)アミノ]カルボニルエタンスルホンアミド

参考例 2 0 8 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、3-メチルブタン-1-アミンおよび N , N ' -カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.32 - 1.41 (m, 2 H), 1.51 - 1.66 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 3.09 - 3.25 (m, 3 H), 3.44 (s, 3 H), 3.64 - 3.80 (m, 1 H), 5.58 (br s, 1 H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7

40

50

.31 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 1.3 Hz, 1 H)。

【 1 0 4 7 】

実施例 3 1 5 2-シクロプロピルエチル [(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

参考例 2 0 8 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、2-シクロプロピルエタノールおよび N, N' - カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.05 - 0.11 (m, 2 H), 0.43 - 0.50 (m, 2 H), 0.62 - 0.76 (m, 1 H), 1.46 - 1.55 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.77 - 2.90 (m, 2 H), 3.12 - 3.23 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.96 - 4.09 (m, 2 H), 4.14 - 4.26 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 10.50 (br s, 1 H)。

10

【 1 0 4 8 】

実施例 3 1 6 (2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド

参考例 2 8 5 で得られた(2E)-3-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリル酸およびペンタン-1-スルホンアミドから、実施例 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

20

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.78 - 0.85 (m, 3 H), 1.22 - 1.36 (m, 4 H), 1.52 - 1.66 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.28 - 3.35 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 6.06 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1 H), 8.26 - 8.30 (m, 1 H), 11.65 (br s, 1 H)。

【 1 0 4 9 】

実施例 3 1 7 カリウム 1-[(3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)カルボニル]-3-(2-イソプロポキシエチル)ジアザチアン-1-イド 2,2-ジオキシド

実施例 3 1 0 で得られた3-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロピル {(2-イソプロポキシエチル)アミノ}スルホニル}カルバマート (352 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、炭酸水素カリウム (64 mg) の水溶液 (2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、表題化合物 (343 mg, 収率91%) を無色非結晶性固体として得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.33 - 1.45 (m, 2 H), 2.07 - 2.30 (m, 5 H), 2.71 - 2.79 (m, 2 H), 3.35 - 3.51 (m, 5 H), 3.53 - 3.60 (m, 2 H), 5.22 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H)。

【 1 0 5 0 】

実施例 3 1 8 イソブチル[(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

40

参考例 2 0 8 で得られた2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、2-メチルプロパン-1-オールおよび N, N' - カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.78 - 2.90 (m, 2 H), 3.11 - 3.22 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 3.89 - 4.14 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H)。

【 1 0 5 1 】

50

実施例 3 1 9 2- {1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-N-[(イソブチルアミノ)カルボニル]エタンスルホンアミド

参考例 2 0 8 で得られた2- {1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、イソブチルアミンおよび N , N ' - カルボニルジイミダゾールから、実施例 2 0 8 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H), 1.67 - 1.81 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.76 - 3.05 (m, 4 H), 3.20 (br s, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.67 (br s, 1 H), 5.74 (br s, 1 H), 6.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H)。

10

【 1 0 5 2 】

実施例 3 2 0 プロピル[(2- {1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマート

参考例 2 0 8 で得られた2- {1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、プロパノールおよび N , N ' - カルボニルジイミダゾールから、実施例 1 8 6 と同様の方法で、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.77 - 2.89 (m, 2 H), 3.11 - 3.21 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.89 - 4.13 (m, 3 H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.27 (m, 1 H), 8.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。

20

【 1 0 5 3 】

実施例 3 2 1 3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル {[(2-イソプロポキシエチル)アミノ]スルホニル}カルバマート

参考例 2 8 9 で得られた3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-1-オール、イソシアン酸クロロスルホニルおよび2-アミノエチルイソプロピルエーテルから、実施例 7 1 と同様の方法で、表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 3 H), 1.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 3 H), 1.40 - 1.54 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.41 - 2.64 (m, 5 H), 3.23 - 3.31 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.55 - 3.66 (m, 4 H), 4.25 - 4.35 (m, 1 H), 5.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.86 (m, 1 H), 8.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 10.85 (br s, 1 H)。

【 1 0 5 4 】

試験例 1 (P P A R - R X R ヘテロ二量体リガンド活性)

W O 0 3 / 0 9 9 7 9 3 に記載の P P A R : R X R : 4 E R P P / C H O - K 1 細胞を 1 0 % ウシ胎児血清 [ライフテクノロジーズ社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハム F 1 2 培地 [ライフテクノロジーズ社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で培養した後、9 6 ウェルホワイトハーフエリアプレート [コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation) 製、米国] へ 1×10^4 cells / well となるように播種し、3 7 の炭酸ガスインキュベーター中で一晚培養した。

40

ついで、9 6 ウェルホワイトハーフエリアプレートより培地を除去後、45 μl の 0 . 1 % 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (B S A) を含むハム F 1 2 培地と被検化合物 5 μl とを添加し、3 7 の炭酸ガスインキュベーター中で 1 日間培養した。培地を除去後、HBSS (H A N K S ' B A L A N C E D S A L T S O L U T I O N) [バイオ フィッタカー社 (B I O W H I T T A K E R) 製、米国] で 2 倍希釈したピッカジーン 7 . 5 (和光純薬製) を 20 μl 添加し、攪拌後、1420 A R V O マルチラベルカウンター (Multilabel Counter) [パーキンエルマー社 (PerkinElmer) 製、米国] を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

50

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム (PRISM) [グラフパッド ソフトウェア社 (GraphPad Software, Inc.) 製、米国] を用いて解析することにより、被検化合物の EC_{50} 値 (誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度) を算出した。結果を表1に示す。

【1055】

【表1】

被検化合物 (実施例番号)	EC_{50} (nM)	
6	19	10
7	39	
9	64	
24	54	
27	6.1	
31	5.5	
33	88	
40	12	
55	44	
62	37	
66	22	
82	67	
84	220	
99	24	
189	54	
197	86	
232	15	
264	26	
279	60	30
283	14	
294	32	
295	22	

【1056】

このように、本発明化合物は、優れた PPAR - RXR ヘテロ二量体リガンド活性を有することが示された。

【1057】

製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg	40
2) 微粉末セルロース	10 mg	
3) 乳糖	19 mg	
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
	計 60 mg	

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【1058】

製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g	50
2) 乳糖	50 g	
3) トウモロコシデンブ	15 g	
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g	
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g	

1000錠 計 140g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【産業上の利用可能性】

【1059】

本発明化合物は、優れた血糖低下作用を有し、体重増加等の副作用が少ない糖尿病の予防または治療剤として有用である。

【1060】

本出願は、日本で出願された特願2007-31221を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

10

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月10日(2009.8.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

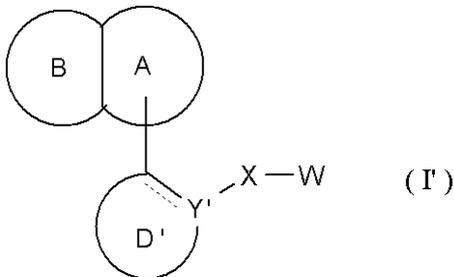
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I'):

【化1】



[式中、

環Aおよび環Bは、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい5ないし7員の単環を；

環D'は、置換されていてもよい5員の単環式芳香族複素環(Y'は、NまたはCを示す)を；

Xは、主鎖の原子数が1~4個のスペーサーを；

Wは、

- CONR^{1a}S(O)_mR²、
- CONR^{1a}S(O)_mOR²、
- CONR^{1a}CONR^{1c}R²、
- CONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- NR^{1b}CONR^{1a}S(O)_mR²、
- NR^{1b}S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CO_nR²、
- S(O)_mNR^{1a}CONR^{1c}R²、
- OCONR^{1a}S(O)_mR²、
- OCONR^{1a}S(O)_mNR^{1c}R²、
- ONR^{1a}CO_nR²、
- OCONR^{1c}R²、または



(式中、 R^{1a} および R^{1b} は、同一または異なって、それぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を； R^{1c} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を； R^2 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し； m および n は、同一または異なって、それぞれ1または2の整数を示す)で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基を示す。

但し、

1) 環D'が置換されたイミダゾールであるとき、Wは、2-アミノ-1H-イミダゾール-5-イル、1H-イミダゾール-2-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルおよびピペラジン-1-イルでなく；

2) 環D'が置換されたピラゾールであり、かつXが $-\text{CH}=\text{}$ であるとき、Wは、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン、フェニル基で置換されていてもよい5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イリデン、3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-ピラゾール-4-イリデン、2,4,6-トリオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデン、および4,6-ジオキソ-2-チオキソテトラヒドロピリミジン-5(2H)-イリデンでなく；かつ

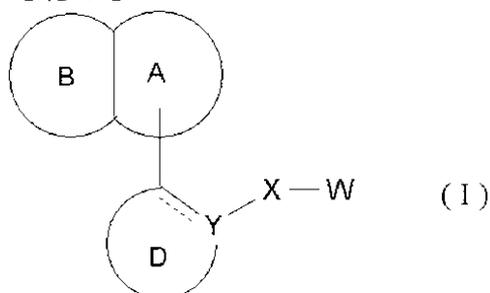
3) 5-(6-メトキシ-2-ナフチル)-1-(ピロリジン-2-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾールでない。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

式(I)：

【化1】



[式中、

環Aおよび環Bは、同一または異なって、それぞれ置換されていてもよい5ないし7員の単環を；

環Dは、置換されていてもよい5員の単環（Yは、N、CまたはCHを示す）を；

Xは、主鎖の原子数が1～4個のスペーサーを；

Wは、



(式中、 R^{1a} および R^{1b} は、同一または異なって、それぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基を； R^{1c} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を； R^2 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素

環基を示し；mおよびnは、同一または異なって、それぞれ1または2の整数を示す）で表される基を示すか、あるいは置換されていてもよい、NHを有する5または6員の複素環基を示す。

但し、

- 1) 環Dが置換されたイミダゾールであるとき、Wはアミノイミダゾールでなく；かつ
- 2) 環Dが置換されたピラゾールであり、かつXが-C H =であるとき、Wはオキソチオキソチアゾリジニルおよびオキソチオキソイミダゾリジニルでない。]で表される化合物またはその塩。

【請求項3】

環D'が、置換されていてもよいピラゾールである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

環Dが、置換されていてもよいピラゾールである、請求項2記載の化合物。

【請求項5】

Xが、C₁₋₄アルキレン基またはC₂₋₄アルケニレン基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】

Wが、-CONR¹ a S(O)_m R²（式中の各記号は請求項1記載と同意義を示す）で表される基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項7】

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド、
 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド、
 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミド、
 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミド、
 シクロプロピルメチル（{2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート、
 ブチル（{2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマート、
 (2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミド、
 (2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(シクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル]アクリルアミド、
 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド、
 (2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド、
 N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミド、または
 ブチル[{2-[1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル]カルバマート、
 あるいはその塩。

【請求項8】

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドまたはその塩。

【請求項9】

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドまたはその塩。

【請求項 10】

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アクリルアミドまたはその塩。

【請求項 11】

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ペンチルアミノ)スルホニル]アクリルアミドまたはその塩。

【請求項 12】

シクロプロピルメチル ({2-[5-(5-クロロ-1H-インドール-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマートまたはその塩。

【請求項 13】

ブチル({2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}スルホニル)カルバマートまたはその塩。

【請求項 14】

(2E)-3-[1,3-ジメチル-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(ペンチルスルホニル)アクリルアミドまたはその塩。

【請求項 15】

(2E)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-{{(シクロプロピルメチル)アミノ}スルホニル}アクリルアミドまたはその塩。

【請求項 16】

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミドまたはその塩。

【請求項 17】

(2E)-N-(ブチルスルホニル)-3-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミドまたはその塩。

【請求項 18】

N-[(ブチルアミノ)カルボニル]-2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エタンスルホンアミドまたはその塩。

【請求項 19】

ブチル[(2-{1,3-ジメチル-5-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}エチル)スルホニル]カルバマートまたはその塩。

【請求項 20】

請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 21】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 22】

インスリン抵抗性改善剤である、請求項 21 記載の医薬。

【請求項 23】

糖尿病の予防・治療剤である、請求項 21 記載の医薬。

【請求項 24】

インスリン抵抗性改善剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

【請求項 25】

糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/JP2008/052217
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D231/12 C07D401/14 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/4155 A61P3/10	C07D403/04 C07D405/14 C07D417/14 C07D471/04 C07D409/04 C07D491/113
According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 142 879 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 10 October 2001 (2001-10-10) claims 1,8 page 42; examples 36,37	1,2,5,6, 8-15
X	WO 2006/075955 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BAXTER ANDREW [GB]; FURBER MARK [GB]; KING SARAH) 20 July 2006 (2006-07-20) cited in the application claims page 4, line 4 - line 6 page 15, line 23	1-6,8-15
X	US 2006/148858 A1 (MAEKAWA TSUYOSHI [JP] ET AL) 6 July 2006 (2006-07-06) claims	1-15
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 June 2008		Date of mailing of the international search report 04/07/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/052217

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LU I-LIN ET AL: "Structure-based drug design of a novel family of PPARgamma partial agonists: virtual screening, X-ray crystallography, and in vitro/in vivo biological activities" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 49, no. 9, 4 May 2006 (2006-05-04), pages 2703-2712, XP002455932 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-15

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/052217

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 12 and 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2008/052217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1142879	A	10-10-2001	AT 375332 T 15-10-2007
			AU 758325 B2 20-03-2003
			AU 1690500 A 31-07-2000
			BR 9917112 A 29-01-2002
			CA 2356838 A1 06-07-2000
			CN 1335837 A 13-02-2002
			CZ 20012338 A3 12-12-2001
			DE 69937307 T2 07-02-2008
			ES 2292262 T3 01-03-2008
			HK 1043791 A1 03-06-2005
			HU 0104657 A2 29-05-2002
			WO 0039097 A1 06-07-2000
			RU 2238937 C2 27-10-2004
			TR 200101865 T2 21-12-2001
			TW 239330 B 11-09-2005
US 7060721 B1 13-06-2006			
WO 2006075955	A	20-07-2006	AR 052457 A1 21-03-2007
US 2006148858	A1	06-07-2006	AU 2003241173 A1 12-12-2003
			CA 2487315 A1 04-12-2003
			EP 1513817 A1 16-03-2005
			WO 03099793 A1 04-12-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14		4 H 0 4 9
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14		
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14		
C 0 7 D 233/64	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 6	
C 0 7 D 333/24	(2006.01)	C 0 7 D 333/24		
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z	
C 0 7 D 491/113	(2006.01)	C 0 7 D 491/113		
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415		
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416		
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184		
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427		
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438		
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381		
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178		
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433		
A 6 1 K 31/4174	(2006.01)	A 6 1 K 31/4174		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 27/12	(2006.01)	A 6 1 P 27/12		
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04		
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02		
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16		
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00		
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16		
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/04		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/12		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/06		
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/08		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/18		
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1	

A 6 1 P	11/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/04	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
C 0 7 F	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
			C 0 7 F	7/10	S

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 俵石 泰輔

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 井元 広士

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94304、パロ アルト、サンド ヒル ロード 1742
ナンバー206

(72)発明者 長 展生

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C023 EA11

4C050	AA04	BB07	CC17	EE01	FF01	GG01	HH04			
4C063	AA01	AA03	BB01	BB02	BB03	BB07	CC22	CC25	CC26	CC62
	CC67	CC76	CC94	DD06	DD10	DD14	DD22	EE01		
4C065	AA04	BB04	CC01	DD02	EE02	HH01	HH02	HH03	JJ01	JJ02
	KK01	KK02	KK09	LL01	PP09					
4C086	AA01	AA02	AA03	BB02	BC36	BC37	BC38	BC39	BC73	BC82
	BC85	CB05	CB22	GA07	GA08	GA09	GA10	MA01	MA04	MA22
	MA23	MA28	MA31	MA35	MA36	MA37	MA41	MA43	MA52	MA56
	MA57	MA58	MA59	MA60	MA63	MA66	NA14	ZA01	ZA08	ZA15
	ZA16	ZA20	ZA33	ZA34	ZA36	ZA40	ZA42	ZA45	ZA51	ZA59
	ZA67	ZA68	ZA70	ZA72	ZA75	ZA81	ZA89	ZA92	ZA94	ZA96
	ZA97	ZB11	ZB15	ZB26	ZB27	ZB33	ZB35	ZC33	ZC35	
4H049	VN01	VQ59	VR24	VU06						