

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4419078号  
(P4419078)

(45) 発行日 平成22年2月24日(2010.2.24)

(24) 登録日 平成21年12月11日(2009.12.11)

(51) Int. Cl. F I  
**CO7D 231/12 (2006.01)** CO7D 231/12 CSP  
**CO7D 231/16 (2006.01)** CO7D 231/16  
**CO7D 401/04 (2006.01)** CO7D 401/04

請求項の数 4 (全 259 頁)

|               |                               |           |                     |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2004-570721 (P2004-570721)  | (73) 特許権者 | 000006677           |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年11月14日(2003.11.14)       |           | アステラス製薬株式会社         |
| (65) 公表番号     | 特表2006-514095 (P2006-514095A) |           | 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 |
| (43) 公表日      | 平成18年4月27日(2006.4.27)         | (74) 代理人  | 100098501           |
| (86) 国際出願番号   | PCT/JP2003/014489             |           | 弁理士 森田 拓            |
| (87) 国際公開番号   | W02004/050632                 | (74) 代理人  | 100109357           |
| (87) 国際公開日    | 平成16年6月17日(2004.6.17)         |           | 弁理士 矢野 恵美子          |
| 審査請求日         | 平成18年2月1日(2006.2.1)           | (74) 代理人  | 100117846           |
| (31) 優先権主張番号  | 2002953019                    |           | 弁理士 鈴木 ▲頼▼子         |
| (32) 優先日      | 平成14年12月2日(2002.12.2)         | (74) 代理人  | 100137464           |
| (33) 優先権主張国   | オーストラリア(AU)                   |           | 弁理士 濱井 康丞           |
| (31) 優先権主張番号  | 2002953602                    | (72) 発明者  | 白井 文幸               |
| (32) 優先日      | 平成14年12月30日(2002.12.30)       |           | 東京都中央区日本橋2丁目3番11号   |
| (33) 優先権主張国   | オーストラリア(AU)                   |           | アステラス製薬株式会社内        |

最終頁に続く

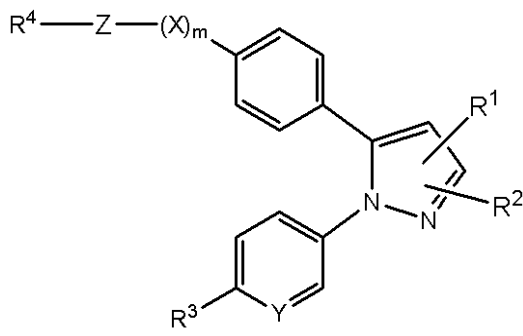
(54) 【発明の名称】 ピラゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



[ここで、式中、

R<sup>1</sup> は水素；

R<sup>2</sup> はハロゲンが任意に置換する低級アルキル；シクロアルキル；ハロゲン；またはハロゲンが任意に置換する低級アルコキシ；

R<sup>3</sup> は低級アルコキシ；

R<sup>4</sup> は式：



(式中、Gは -CO- または -SO<sub>2</sub>- であり；Jは -NH- であり；およびR<sup>5</sup>はアミノまたは低級アルキルである)で示される基；

XはO；

YはCHまたはNである；

Zは低級アルキレン；および

mは0または1である；]

で示される化合物またはその塩。

【請求項2】

該化合物が、

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エチル ) 尿素； 10

N - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド；

N - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素；

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素；

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素；

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素； 20

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - シクロプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素；

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素；

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アセトアミド；または

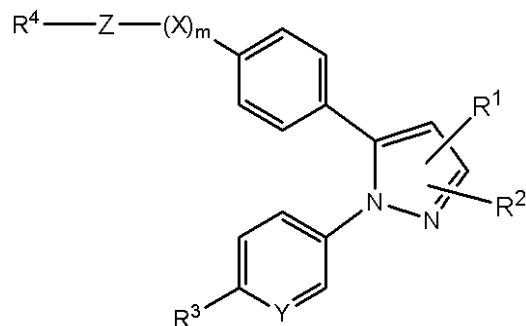
N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素；

である請求項1記載の化合物。 30

【請求項3】

式(1)：

【化2】



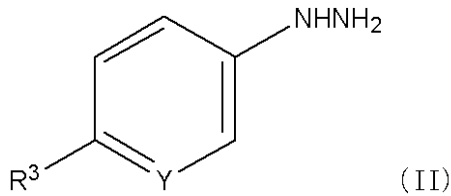
40

[ 上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、Zおよびmはそれぞれ上記請求項1における定義のとおりである ]

で示される化合物またはその塩の製造法であって、以下の工程からなる方法：

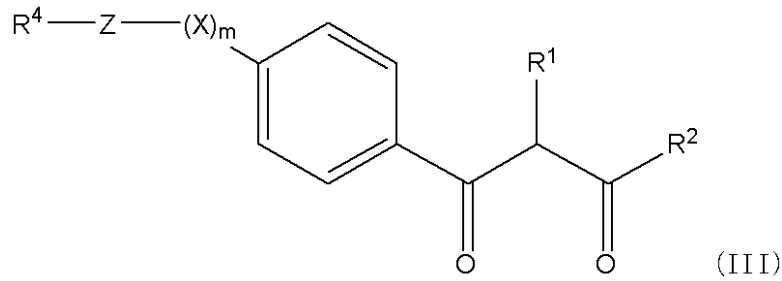
式(II)：

## 【化3】



で示される化合物またはその塩と、式(III)：

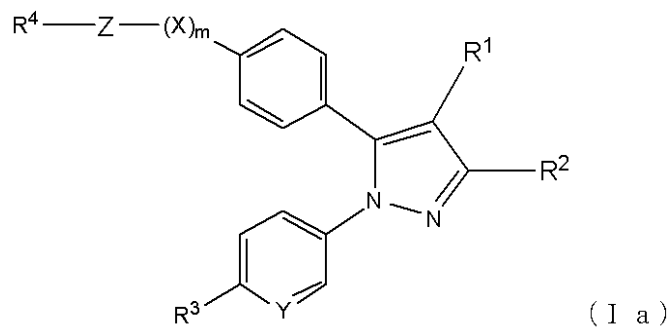
## 【化4】



10

で示される化合物またはその塩とを酸性条件下に反応させて、式(Ia)：

## 【化5】



20

(上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、Zおよびmはそれぞれ上記定義のとおりである)

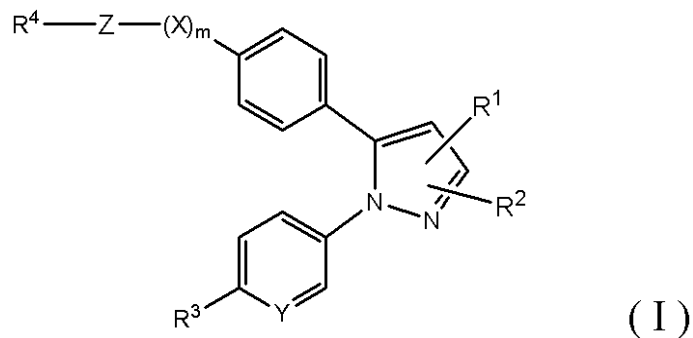
30

で示される化合物またはその塩とする工程。

## 【請求項4】

式(I)：

## 【化6】



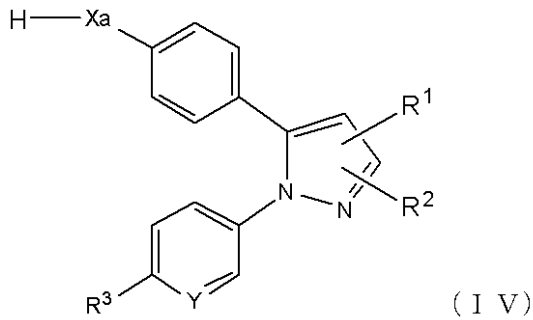
40

[上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、Zおよびmはそれぞれ上記請求項1における定義のとおりである]

で示される化合物またはその塩の製造法であって、以下の工程からなる方法：

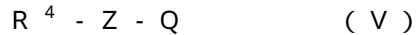
式(IV)：

## 【化7】



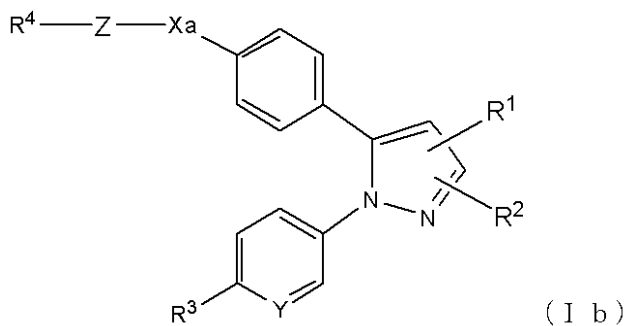
10

で示される化合物またはその塩と、式 ( V ) :



で示される化合物またはその塩とを反応させて、式 ( I b ) :

## 【化8】



20

( R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、YおよびZはそれぞれ上記定義のとおりである；XaはOであり；Qはヒドロキシまたは酸残基である )

で示される化合物またはその塩を得る工程。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は薬理活性を有するピラゾール化合物、それらの製造法、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

2種類のシクロオキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ - I (COX - I) およびシクロオキシゲナーゼ - II (COX - II) の存在が知られている (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88, 2692-2696 (1991))。

伝統的な非ステロイド抗炎症性化合物 (NSAID) はCOX - IおよびCOX - II両方の阻害活性を有する (J. Biol. Chem., 268, 6610-6614 (1993)など)。その治療での使用は胃腸管での不所望の作用、例えば、出血、糜爛、胃腸の潰瘍などを伴う。

## 【0003】

COX - IIの選択的阻害が常套のNSAIDに匹敵する抗炎症性鎮痛活性を示し、しかも一部の胃腸管での不所望な作用の発生が少ないことが報告された (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91, 3228-3232 (1994))。それ故、様々な選択的COX - IIインヒビターが調製されている。しかし、これらの“選択的COX - IIインヒビター”は腎臓にある種の副作用を示すこと、および/または急性の疼痛に対し、効力が不十分であることが報告された。

40

## 【0004】

さらに、SC - 560、モフェゾラックなどの一部化合物はCOX - Iに対して一定の選択的阻害活性を有する。国際特許出願WO98/57910号公報はある種の化合物がかかる活性をもつことを示す。しかし、COX - Iを阻害するこれらの選択性は、その胃

50

腸管障害の故に、臨床的に受け入れ可能な申し分のない鎮痛剤としてそれらを使用するには十分であるとは思えない。

【 0 0 0 5 】

国際特許出願W O 0 2 / 0 5 5 5 0 2号公報は、シクロオキシゲナーゼ阻害活性、取分けシクロオキシゲナーゼ - I 阻害活性をもつある種ピリジン誘導体を示す。さらに、国際特許出願W O 0 3 / 0 4 0 1 1 0号公報はシクロオキシゲナーゼ阻害活性、取分けシクロオキシゲナーゼ - I 阻害活性をもつある種のトリアゾール誘導体を示す。また、国際特許出願W O 9 9 / 5 1 5 8 0号公報はサイトカイン産生の阻害活性をもつある種のトリアゾール誘導体を示す。

【特許文献1】国際特許出願W O 9 8 / 5 7 9 1 0号公報

10

【特許文献2】国際特許出願W O 0 2 / 0 5 5 5 0 2号公報

【特許文献3】国際特許出願W O 0 3 / 0 4 0 1 1 0号公報

【特許文献4】国際特許出願W O 9 9 / 5 1 5 8 0号公報

【非特許文献1】Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88, 2692-2696 (1991)

【非特許文献2】J. Biol. Chem., 268, 6610-6614 (1993)

【非特許文献3】Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91, 3228-3232 (1994)

【発明の開示】

【 0 0 0 6 】

本発明は、シクロオキシゲナーゼ（以下、C O X と記載する）阻害活性などの薬理活性を有するピラゾール化合物、その製造法、それを含む医薬組成物、およびその使用に関する。

20

従って、本発明の一つの目的は、C O X 阻害活性を有するピラゾール化合物を提供することである。

本発明のもう一つの目的は、ピラゾール化合物の製造法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、該ピラゾール化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供することである。

本発明のなおさらなる目的は、種々の疾患を処置または予防するための医薬を製造するためのピラゾール化合物の使用を提供することである。

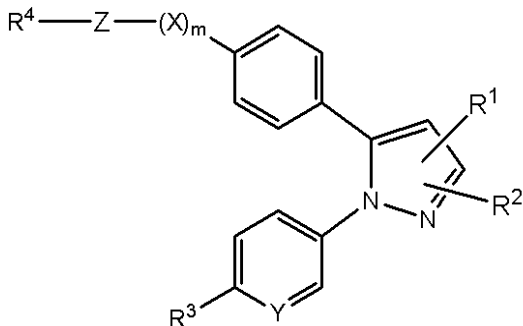
【 0 0 0 7 】

本発明の新規ピラゾール化合物は以下の一般式（I）：

30

【 0 0 0 8 】

【化1】



(I)

40

【 0 0 0 9 】

[ここで、式中、

R<sup>1</sup> は水素または低級アルキルである；

R<sup>2</sup> はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシイミノもしくは低級アルコキシが任意に置換する低級アルキル；低級アルケニル；シクロアルキル；シアノ；低級アルカノイル；シクロアルキルカルボニル；N, N - ジ（低級）アルキルカルバモイル；カルバモイル；N - 低級アルコキシ - N - 低級アルキルカルバモイル；アミノ；ジ（低級）アルキルアミノ；低級アルコキシカルボニルアミノ；N, N - ジ（低級）アルキルカルバモイルアミノ；N - （N, N - ジ（低級）アルキルカルバモイル） - N - 低級アルキルアミノ；ハロゲ

50

ン；ヒドロキシ；カルボキシ；低級アルコキシカルボニル；アロイル；ヘテロ環状カルボニル；ヘテロ環状基；低級アルキルスルホニル；低級アルコキシ、N、N-ジ（低級）アルキルカルバモイルもしくはハロゲンが任意に置換する低級アルコキシ；シクロアルキルオキシ；低級アルキルチオ；または低級アルキルスルフィニルである；

【0010】

R<sup>3</sup> はアミノ、カルバモイルアミノもしくは低級アルキルスルホニルアミノが任意に置換する低級アルキル；ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；低級アルカノイルオキシ；低級アルキレンジオキシ；アリール、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノもしくはカルバモイルアミノが任意に置換する低級アルコキシ；ニトロ；アミノ；ヘテロ環状基；低級アルキルチオ；低級アルキルスルフィニル；または低級アルキルスルホニルである；

10

R<sup>4</sup> は水素；シアノ；フタロイルもしくは低級アルキルが任意に置換するアミノ；アリール；ヘテロ環状基；低級アルコキシ；ヒドロキシ；低級アルキルスルホニルオキシ；低級アルカノイルオキシ；トリチルアミノおよび低級アルコキシカルボニル、アミノおよび低級アルコキシカルボニル、アミノおよびカルボキシ、アミノおよびカルバモイル、もしくはアミノおよびヒドロキシが置換する低級アルキル；N-低級アルコキシカルボニル-N-低級アルキルアミノ；ハロゲンが任意に置換する低級アルカノイル；カルボキシ；低級アルキルスルホニル；スルホ；低級アルキルシリルオキシ；低級アルコキシカルボニル；低級アルキルが任意に置換するスルファモイル；低級アルキルが任意に置換するカルバモイル；低級アルキルチオ；低級アルキルスルフィニル；カルバモイルオキシ；チオウレイド；または

20

【0011】

式：



（式中、Gは-CO-または-SO<sub>2</sub>-である；Jは-N(R<sup>6</sup>)-（式中、R<sup>6</sup>は水素または低級アルキルである）；またR<sup>5</sup>は低級アルコキシカルボニルもしくは低級アルキルが任意に置換するアミノ；ヒドロキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカノイルオキシ、アミノもしくはハロゲンが任意に置換する低級アルキル；低級アルコキシ；水素；ヘテロ環状基；またはアリールである）で示される基である；

XはO、S、SOまたはSO<sub>2</sub>である；

30

YはCHまたはNである；

Zは低級アルキレンまたは低級アルケニレンである；および

mは0または1である；

ただし、R<sup>4</sup>が水素の場合、R<sup>3</sup>はアミノ、カルバモイルアミノもしくは低級アルキルスルホニルアミノが置換する低級アルキル；またはアリール、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノもしくはカルバモイルアミノが置換する低級アルコキシである]

で示され、またはその塩を含む。

【0012】

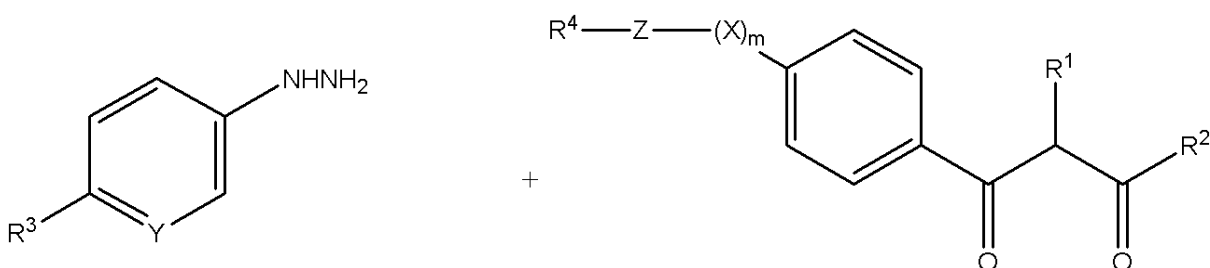
本発明の目的化合物(I)は以下の製造法により調製することができる。

40

製造法(1)：

【0013】

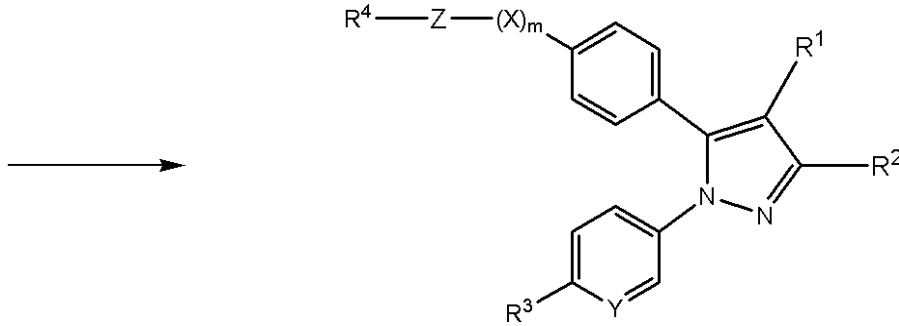
【化2】



50

(I I)又はその塩

(I I I)又はその塩



(I a)又はその塩

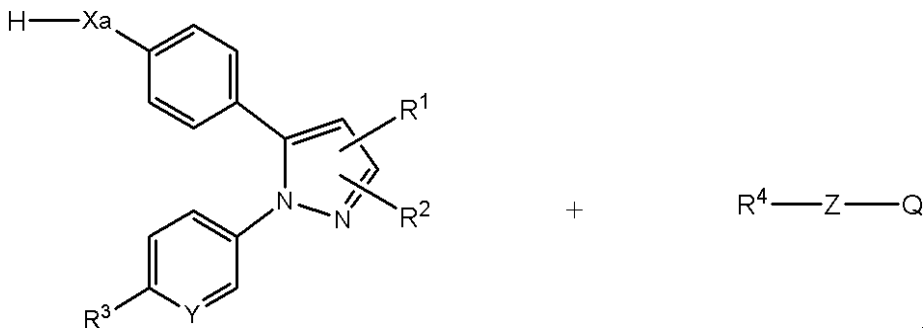
10

【0014】

製造法(2):

【0015】

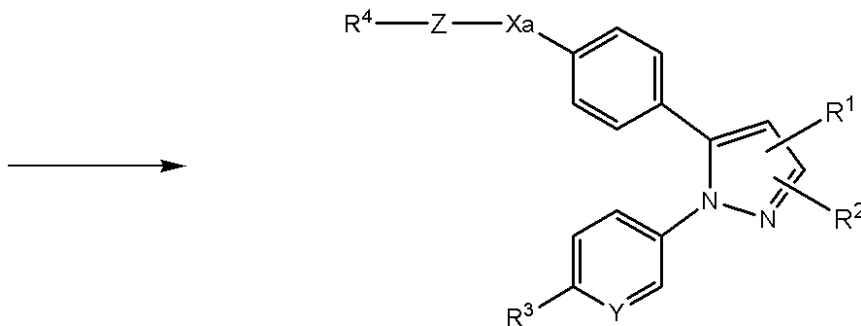
【化3】



(I V)又はその塩

(V)又はその塩

20



(I b)又はその塩

30

【0016】

(上記製造法において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ および $m$ はそれぞれ上記定義のとおりである； $Xa$ はOまたはSである；また $Q$ はヒドロキシまたは酸残基である)

【0017】

式(I)の化合物は1個以上の不斉中心を有し、従って、エナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在し得る。本発明はその混合物および分離した個々の異性体の両方を包含する。

40

式(I)の化合物は互変異性体の形状でも存在可能であり、本発明はその混合物および分離した個々の互変異性体の両方を包含する。

式(I)の化合物およびその塩は溶媒和物の形状で存在可能であり、それらも本発明の範囲内に含まれる。溶媒和物は好ましくは水和物およびエタノール付加物である。

また本発明範囲に含まれるのは、生物学的研究に適する式(I)の化合物の放射標識誘導体である。

【0018】

本明細書の上記の、また以下の記載において、本発明の範囲内に含めるべき種々の定義

50

の適切な例につき、以下に詳細に説明する。

用語“低級”とは、特に断りのない限り、1～6個の炭素原子を有する基を意味するものとする。

従って、“低級アルキルチオ”、“低級アルキルスルフィニル”、“低級アルキルスルホニル”および“低級アルキルスルホニルアミノ”という用語における“低級アルキル”および低級アルキル部分は、直鎖または分枝鎖の脂肪族炭化水素、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、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどであり、好ましくは、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、より好ましくは、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、最も好ましくはメチルである。

【0019】

“ハロゲン”とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を含み、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、塩素原子である。

“ハロゲンが置換する低級アルキル”とは一価の基であって、上記の低級アルキルに1個以上の(より好ましくは1～5個の、最も好ましくは1～3個の)上記ハロゲン原子が置換している基、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジプロモメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、フルオロエチル、クロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロエチル、フルオロプロピル、フルオロブチル、フルオロヘキシルなどであり、好ましくはハロゲンが置換している(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、より好ましくはハロゲンが置換している(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、より好ましくはフッ素が置換している(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、より好ましくはフッ素が置換しているメチル、最も好ましくは、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルである。

【0020】

“ヒドロキシが置換する低級アルキル”とは一価の基であって、上記の低級アルキルにOH基が置換している基、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-ヒドロキシイソプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシイソブチル、ヒドロキシ-tert-ブチル、ヒドロキシヘキシルなどであり、好ましくはヒドロキシが置換している(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、より好ましくはヒドロキシが置換している(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルである。

“低級アルケニル”とは、2個の炭素原子間に1個を超える二重結合を有する直鎖または分枝鎖の脂肪族炭化水素であり、例えば、エテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどであり、好ましくは(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)アルケニル、より好ましくは(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)アルケニルである。

【0021】

“低級アルコキシ”とは、直鎖または分枝鎖の脂肪族炭化水素オキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどであり、好ましくは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、より好ましくは(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルコキシ、最も好ましいのはメトキシである。

“シクロアルキルカルボニル”および“シクロアルキルオキシ”という用語における“シクロアルキル”およびシクロアルキル部分とは、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基を意味し、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、ノルボルニル、アダマンチルなどであり、好ましくはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、より好ましくはC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>シクロアルキル、最も好ましいのはシクロプロピルまたはシクロペンチルである。

【0022】

“ジ(低級)アルキルアミノ”とは、同一または異なる上記の(低級)アルキル基が置換しているアミノ基を意味し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ブチルメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、ブチルエチルアミノなどであり、好ましくは[ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

10

20

30

40

50



) アルキル] アミノ、より好ましくは [ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル] アミノ、最も好ましいのはジメチルアミノである。

【0023】

“低級アルコキシカルボニルアミノ” という用語における “低級アルコキシカルボニル” および低級アルコキシカルボニル部分は、-CO<sub>2</sub> - [(低級)アルキル]基を意味し、例えば、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、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキソキシカルボニルなどであり、好ましくは [(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ]カルボニル、より好ましくはエトキシカルボニルまたは tert - ブトキシカルボニルである。

10

【0024】

“低級アルカノイル” は、水素または上記の (低級) アルキル基が置換するカルボニル基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2 - メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2 - ジメチルプロパノイル、ヘキサノイルなどであり、好ましくは (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルカノイル、より好ましくは (C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>) アルカノイル、最も好ましいのはアセチルである。

“シクロアルキルカルボニル” は、上記のシクロアルキル基が置換するカルボニル基を意味し、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、ノルボルニルカルボニル、アダマンチルカルボニルなどであり、好ましくは [(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル] カルボニルであり、より好ましくは [(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>) シクロアルキル] カルボニル、最も好ましいのはシクロプロピルカルボニルである。

20

【0025】

“N, N - ジ (低級) アルキルカルバモイルアミノ” という用語における “N, N - ジ (低級) アルキルカルバモイル” および N, N - ジ (低級) アルキルカルバモイル部分は、同一または異なる上記の低級アルキルが置換しているカルバモイルを意味し、例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、ジペンチルカルバモイル、ジヘキシルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、メチルプロピルカルバモイル、ブチルメチルカルバモイル、エチルプロピルカルバモイル、ブチルエチルカルバモイルなどであり、好ましくは、[ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル] カルバモイル、より好ましくは [ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル] カルバモイル、最も好ましいのはジメチルカルバモイルまたはエチルメチルカルバモイルである。

30

【0026】

“ハロゲンが置換している低級アルコキシ” とは一価の基であって、上記の低級アルコキシに1個以上の (より好ましくは1~5個の、最も好ましくは1~3個の) 上記ハロゲン原子が置換している基であり、例えば、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブromoメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ、2, 2 - ジクロロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロエトキシ、フルオロプロポキシ、フルオロブトキシ、フルオロヘキシルオキシなどであり、好ましくはハロゲンが置換している (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ、より好ましくはハロゲンが置換している (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルコキシ、より好ましくはフッ素が置換している (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルコキシ、より好ましくはフッ素が置換しているエトキシ、最も好ましいのは2, 2 - ジフルオロエトキシである。

40

【0027】

“アミノが置換する低級アルキル” とは、上記の低級アルキルにアミノ基が置換している一価の基を意味し、例えば、アミノメチル、2 - アミノエチル、アミノプロピル、1 - アミノイソプロピル、2 - アミノイソプロピル、アミノブチル、アミノイソブチル、アミノ - tert - ブチル、アミノヘキシルなどであり、好ましくはアミノが置換する (C<sub>1</sub> - C

50

4) アルキル、より好ましくはアミノが置換する ( $C_1 - C_2$ ) アルキルである。

“カルバモイルアミノが置換する低級アルキル”とは、上記の(低級)アルキルにカルバモイルアミノ基(尿素基)が置換している一価の基を意味し、例えば、カルバモイルアミノメチル、2-(カルバモイルアミノ)エチル、カルバモイルアミノプロピル、1-(カルバモイルアミノ)イソプロピル、2-(カルバモイルアミノ)イソプロピル、カルバモイルアミノブチル、カルバモイルアミノイソブチル、カルバモイルアミノ-tert-ブチル、カルバモイルアミノヘキシルなどであり、好ましくはカルバモイルアミノが置換する ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、より好ましくはカルバモイルアミノが置換する ( $C_1 - C_2$ ) アルキルである。

【0028】

“アロイル”という用語における“アリール”およびアリール部分は、芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、インデニルなどであり、好ましくは ( $C_6 - C_{10}$ ) アリール、より好ましくはフェニルである。

“アロイル”とは上記のアリールが置換するカルボニル基を意味し、例えば、ベンゾイル、ナフトイルなどであり、好ましくはベンゾイルである。

“低級アルカノイルオキシ”とは酸素原子に上記の低級アルカノイル基が置換する一価の基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイルなどであり、好ましくは [ $(C_1 - C_4)$  アルカノイル] オキシ、より好ましくは [ $(C_1 - C_2)$  アルカノイル] オキシ、最も好ましいのはアセトキシである。

【0029】

“低級アルキレン”とは直鎖または分枝鎖の脂肪族炭化水素の二価基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、プロピレン、メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどであり、好ましくは ( $C_1 - C_4$ ) アルキレン、より好ましくは ( $C_1 - C_2$ ) アルキレンである。

“低級アルキレンジオキシ”は  $-O-[(低級)アルキレン]-O-$  基を意味する。すなわち、この場合には、 $R^3$  が二価基であり、また、隣接炭素原子に置換される。この基の例としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メチルエチレンジオキシ、プロピレンジオキシなどであり、好ましくは [ $(C_1 - C_4)$  アルキレン] ジオキシ、より好ましくは [ $(C_1 - C_2)$  アルキレン] ジオキシ、最も好ましいのはメチレンジオキシである。

【0030】

“アリールが置換する低級アルコキシ”とは、上記低級アルコキシに上記のアリール基が置換する一価の基を意味する。

“ヒドロキシが置換する低級アルコキシ”とは、上記低級アルコキシにヒドロキシが置換する一価の基を意味する。

“シアノが置換する低級アルコキシ”とは、上記の(低級)アルコキシにシアノ基が置換している一価の基、例えば、シアノメトキシ、シアノエトキシ、シアノプロポキシ、シアノブトキシなどを意味し、好ましくはシアノが置換する ( $C_1 - C_4$ ) アルコキシ、より好ましくはシアノが置換する ( $C_1 - C_2$ ) アルコキシ、最も好ましいのはシアノメトキシである。

“アミノが置換する低級アルコキシ”とは、上記の低級アルコキシにアミノ基が置換する一価の基を意味する。

【0031】

“低級アルコキシカルボニルアミノが置換する低級アルコキシ”とは、上記の低級アルコキシカルボニル基が置換した上記のアミノ基の置換する低級アルコキシを意味する。

“低級アルキルスルホニルアミノが置換する低級アルコキシ”とは、上記の低級アルコキシに上記の低級アルキルスルホニルアミノ基が置換する一価の基を意味する。

【0032】

“カルバモイルアミノが置換する低級アルコキシ”とは、上記の低級アルコキシに(カルバモイル)アミノ(尿素)基が置換する一価の基、例えば、[(カルバモイル)アミノ]メ

10

20

30

40

50

トキシ、[(カルバモイル)アミノ]エトキシ、[(カルバモイル)アミノ]プロポキシ、[(カルバモイル)アミノ]シアノプロトキシなどであり、好ましくは[(カルバモイル)アミノ]が置換する(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ、より好ましくは[(カルバモイル)アミノ]が置換する(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルコキシ、最も好ましいのはカルバモイルアミノメトキシである。

【0033】

“低級アルコキシカルボニルアミノ”とは上記の低級アルコキシカルボニル基が置換しているアミノ基を意味する。

“低級アルキルスルホニルアミノ”とは上記の低級アルキル基が置換するスルホニルアミノ基を意味する。

【0034】

適切な“ヘテロ環状基”は、窒素、イオウおよび酸素原子から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む基であり、飽和または不飽和の単環系または多環系ヘテロ環状基を含み得るもので、好適なヘテロ環状基はN-含有ヘテロ環状基であり、1~4個の窒素原子を含む3員ないし6員の不飽和ヘテロモノ環状基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、[例；4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど]、テトラゾリル[例：1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど]など；

【0035】

1~4個の窒素原子を含む3員ないし7員の飽和ヘテロモノ環状基[例：ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど]；

1~5個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環状基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾピリジル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル[例：テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニルなど]、キノキサリニルなど；

酸素原子を含む不飽和3員ないし6員のヘテロモノ環状基、例えば、ピラニル、フリルなど；

【0036】

酸素原子を含む飽和の3員ないし6員のヘテロモノ環状基、例えば、1H-テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなど；

1~2個のイオウ原子を含む不飽和3員ないし6員のヘテロモノ環状基、例えば、チエニルなど；

1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含む不飽和3員ないし6員のヘテロモノ環状基、例えば、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル[例：1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリルなど]、オキサゾリニル[例：2-オキサゾリニルなど]など；

1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含む飽和3員ないし6員のヘテロモノ環状基[例：モルホリニルなど]；

【0037】

1~2個の酸素原子および1~3個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環状基[例：ベンゾフラザニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど]；

1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含む不飽和3員ないし6員のヘテロモノ環状基、例えば、チアゾリル、チアジアゾリル[例：1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリルなど]など；

1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含む飽和3員ないし6員のヘテロモノ環状基[例：チアゾリジニルなど]；

1~2個のイオウ原子および1~3個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環状基[例：ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど]；

1~2個の酸素原子を含む不飽和縮合ヘテロ環状基[例：ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、クロマニルなど]などである。

10

20

30

40

50

## 【0038】

当該“ヘテロ環状基”には上記例示の低級アルキルまたはオキシが置換していてもよく、好適なものは、ピエリジル、ピロリル、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、イソインドール-1,3-ジオン-2-イルまたは1-メチル-1H-イミダゾリルである。

用語“ヘテロ環状カルボニル”におけるヘテロ環状部分は、上記のヘテロ環状基を意味し、好ましくはピペリジルである。

“低級アルキルスルホニルオキシ”は上記の低級アルキル基が置換するスルホニルオキシ基を意味する。

“ハロゲンが置換する低級アルカノイル”とは、上記のハロゲンが置換する上記の低級アルカノイル基、例えば、トリフルオロアセチルなどを意味する。

10

## 【0039】

“低級アルキルシリルオキシ”は同一または異なる上記の(低級)アルキル基が置換するシリルオキシ基を意味し、例えば、トリメチルシリルオキシ、トリエチルシリルオキシ、tert-ブチルジメチルシリルオキシなどであり、好ましくはtert-ブチルジメチルシリルオキシである。

“酸残基”とはハロゲン(例：フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード)、アレンスルホニルオキシ(例：ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシなど)、アルカンスルホニルオキシ(例：メシルオキシ、エタンスルホニルオキシなど)などである。

## 【0040】

20

好適な化合物(I)は $R^1$ として水素； $R^2$ としてハロゲンが任意に置換する低級アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、またはハロゲンが任意に置換する低級アルコキシ； $R^3$ として低級アルコキシ； $R^4$ として $R^5-G-J-$ (式中、Gは-CO-または-SO<sub>2</sub>-、Jは-NH-、 $R^5$ はアミノまたは低級アルキル)；XとしてO；YとしてCHまたはN；Zとして低級アルキレン；またmとして0または1；を有する化合物である。

## 【0041】

化合物(I)の適切な塩は医薬的に許容し得る常套の非毒性塩であって、アルカリ金属塩(例：ナトリウム塩、カリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(例：カルシウム塩、マグネシウム塩など)などの金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩(例：トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩など)、有機酸塩(例：酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩など)、無機酸塩(例：塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、アミノ酸(例：アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などを包含する。

30

## 【0042】

目的化合物の製造法につき、以下に詳細に説明する。

## 製造法(1)

目的化合物(Ia)またはその塩は、化合物(II)またはその塩と化合物(III)またはその塩とを、酸性条件下、例えば、酢酸を使用して反応させることにより製造し得る。

化合物(Ia)および(III)の適切な塩は、化合物(I)について例示したものと同様である。

40

化合物(II)の適切な塩は、化合物(I)について例示した酸付加塩でよい。

## 【0043】

反応は常套の溶媒、例えば、水、アルコール(例：メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど、またはその混合物中にて実施する。

反応温度は決定的なものではなく、反応は通常、冷却下ないし加熱下にて実施する。

出発原料によっては、ヘテロ環状環は形成されるが、ピラゾール環は形成されない。この場合、ピラゾール環を形成するためには、脱水工程が必要である。

脱水工程は高温下にて実施する。

50

## 【 0 0 4 4 】

## 製造法 ( 2 )

目的化合物 ( I b ) またはその塩は化合物 ( I V ) またはその塩と化合物 ( V ) またはその塩とを反応させることにより製造し得る。

化合物 ( I b )、( I V ) および ( V ) の適切な塩は、化合物 ( I ) について例示したものと同様でよい。

Qとしてハロゲンを有する化合物 ( V ) をこの反応に使用する場合、反応は、好ましくは、アルカリ金属 ( 例：ナトリウム、カリウムなど )、アルカリ土類金属 ( 例：マグネシウム、カルシウムなど )、その水素化物または水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩などの塩基の存在下に実施する。

10

## 【 0 0 4 5 】

Qとしてヒドロキシを有する化合物 ( V ) をこの反応に使用する場合、反応は、好ましくは、アゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下に実施する。

反応は通常反応に悪影響を及ぼさない常套の溶媒、例えば、水、ジオキサン、アルコール ( 例：メタノール、エタノールなど )、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、酢酸、N, N - ジメチルホルムアミド、またはその混合物中にて実施する。

反応温度は決定的なものではなく、反応は、冷却下ないし加熱下に実施し得る。

## 【 0 0 4 6 】

目的化合物 ( I ) の有用性を説明するために、化合物 ( I ) の薬理試験データを以下に示す。

20

## [ A ] 鎮痛活性：

ラットのアジュバント関節炎に対する作用

## ( i ) 試験方法：

関節炎ラットにおける薬剤の単回投与量での鎮痛活性を検討した。

7週令のルイスラットの右後肢足蹠に流動パラフィン 50  $\mu$  l 中のヒト型結核菌 ( ディフコ・ラボラトリーズ、デトロイト、ミシガン ) 0.5 mg を注射することにより関節炎を誘発した。関節炎ラットは無作為に選択し、左後肢足の疼痛閾値および 22 日目の体重に基づき薬物処置用にグループ分けした ( n = 10 )。

## 【 0 0 4 7 】

薬物 ( 試験化合物 ) を投与し、薬物投与の 2 時間後に疼痛閾値を測定した。痛覚過敏の強度はランドール - セリトー ( Randall-Selitto ) 法により評価した。左後肢足 ( 未注射後肢足 ) の機械的疼痛閾値をバランス圧装置 ( ウゴ・バシル ( Ugo Basile Co., Ltd. )、ヴァレセ ( Varese )、イタリア ) により、足首関節を圧迫することにより判定した。悲鳴を挙げるか、または暴れるラットの閾値圧をグラムで表した。薬物処理したラット閾値圧を非処理ラットの閾値圧と比較した。1.5 の比を示す用量を有効投与量と見なした。

30

## ( ii ) 試験結果：

## 【 0 0 4 8 】

【表 1】

| 試験化合物<br>(実施例番号) | 投与量<br>(mg/kg) | 鎮痛剤係数  |
|------------------|----------------|--------|
| 23               | 3.2            | > 1.5  |
| 28               | 3.2            | > 1.5  |
| 61               | 3.2            | > 1.5  |
| 181              | 3.2            | >= 1.5 |
| 240              | 3.2            | >= 1.5 |
| 248              | 3.2            | >= 1.5 |
| 250              | 3.2            | >= 1.5 |
| 254              | 3.2            | >= 1.5 |
| 267              | 3.2            | >= 1.5 |

10

## 【0049】

[B] COX - IおよびCOX - IIに対する阻害活性(全血アッセイ)

(i) 試験方法:

COX - Iについての全血アッセイ

承諾を得たボランティアから新鮮血を抗凝固剤を容れずにシリンジにより採取した。被験者には目立った炎症症状がなく、また採血の少なくとも7日前、何らの投薬も受けていなかった。

20

## 【0050】

ヒト全血500 µl部分を、媒体としてのジメチルスルホキシドまたは最終濃度の試験化合物2 µlと共に、37 °Cで1時間直ちにインキュベートし、血液を凝固させた。適切な処理物(インキュベーションなし)をブランクとして用いた。インキュベーションの終末で250 mMのインドメタシン5 µlを加え、反応を停止させた。血液は4 °Cで5分間、6000 × gで遠沈し、血清を得た。血清100 µl部分を400 µlのメタノールと混合し、タンパク質を沈殿させた。4 °Cで5分間、6000 × gの遠心分離により上清を得て、酵素免疫アッセイキットを用い、製造業者の手法に従い、TXB<sub>2</sub>をアッセイした。試験化合物について、結果はジメチルスルホキシド媒体を含む対照のインキュベーションに対して、トロンボキサンB<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)産生のパーセント阻害で表した。

30

提示した濃度での試験化合物濃度を10 g値に変化させ、単直線回帰に適合したことによりデータを分析した。IC<sub>50</sub>値は最小二乗法により計算した。

## 【0051】

COX - IIについての全血アッセイ

承諾を得たボランティアから新鮮血をヘパリン添加チューブにシリンジにより採取した。被験者には目立った炎症症状がなく、また採血の少なくとも7日前、何らの投薬も受けていなかった。

ヒト全血500 µl部分を、媒体としてのジメチルスルホキシド2 µlまたは最終濃度の試験化合物2 µlと共に、37 °Cで15分間直ちにインキュベートした。引き続き、COX - IIを誘導するために、血液を10 µlの5 mg/mlリポ多糖と37 °Cで24時間インキュベートした。適切なPBS処理物(LPSなし)をブランクとして用いた。インキュベーションの終末に血液を6000 × gで、4 °C、5分間遠心分離し、血漿を得た。血漿100 µl部分をメタノール400 µlと混合して、タンパク質を沈殿させた。4 °Cで5分間、6000 × gの遠心分離により上清を得て、製造業者の手法に従い、PGE<sub>2</sub>をそのメチルオキシメート誘導体に変化した後、放射免疫アッセイキットを用い、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)についてアッセイした。

40

## 【0052】

試験化合物について、結果はジメチルスルホキシド媒体を含む対照のインキュベーションに対して、PGE<sub>2</sub>産生のパーセント阻害で表した。提示した濃度での試験化合物濃度

50

を  $\log$  値に変化させ、単直線回帰に適合したことによりデータを分析した。IC<sub>50</sub> 値は最小二乗法により計算した。

(ii) 試験結果：

【0053】

【表2】

| 試験化合物<br>(実施例番号) | COX-I<br>IC <sub>50</sub> (μM) | COX-II<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 23               | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 28               | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 61               | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 181              | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 240              | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 248              | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 250              | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 254              | < 0.01                         | > 0.1                           |
| 267              | < 0.01                         | > 0.1                           |

10

【0054】

上記の試験結果から明らかなことは、本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容し得る塩は、COXに対して阻害活性を有すること、特に、COX-Iに対して選択的阻害活性を有することである。

20

【0055】

[C] 血小板凝集に対する阻害活性

(i) 方法

血小板濃厚血漿の調製

3.8%クエン酸ナトリウム(1/10容量)を容れたプラスチック容器に、健常ヒトボランティアからの血液を採取した。被験者は採血に先立つ少なくとも7日間いずれの化合物も摂取していなかった。血小板濃厚血漿は血液の上清フラクションから、1200rpmで10分間の遠心分離により得た。血小板低濃度血漿は残りの血液を3000rpmで10分間遠心分離することにより得た。

30

【0056】

血小板凝集の測定

血小板凝集は比濁分析法に従って、血小板凝集計(ヘマ・トレーサー)により測定した。キュベット中、血小板濃厚血漿に化合物または媒体を添加した後に、37℃で2分間事前インキュベートした。各化合物の阻害作用を定量するために、光透過の最大上昇を、アゴニスト添加後の7分間の凝集曲線から定量した。我々は本研究に血小板凝集のアゴニストとしてコラーゲンを使用した。コラーゲンの最終濃度は0.5μg/mLとした。各化合物の作用は媒体処理と比較したアゴニスト誘発血小板凝集のパーセント阻害として示した。データは6回の実験で、平均±S.E.M.として表した。IC<sub>50</sub>値は直線回帰により得られ、また媒体処理と比較して、アゴニスト誘発血小板凝集の50%阻害を生ずるために必要な化合物濃度として表した。

40

【0057】

上記の試験結果から明らかなことは、本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容し得る塩が、血小板凝集に対して阻害活性を有することである。従って、化合物(I)またはその医薬的に許容し得る塩は、血栓症など、血小板凝集が誘発する障害の予防または治療に有用なことである。

さらに、本発明の化合物(I)は非選択的NSAIDの望ましくない副作用、例えば、胃腸障害、出血、腎毒性、心臓血管系への影響などを持たないことが確認された。

50

上述のように、本発明の目的化合物（I）またはその医薬的に許容し得る塩は、COX阻害活性を有し、強力な抗炎症性、解熱、鎮痛、抗血栓、抗癌活性などを有する。

【0058】

従って、目的化合物（I）およびその医薬的に許容し得る塩は、ヒトまたは動物において、全身的に、または局所的に投与することによって、COX介在疾患、炎症性症状、種々の疼痛、膠原病、自己免疫疾患、種々の免疫性疾患、血栓症、癌または神経変性疾患の治療および/または予防に有用である。

【0059】

より詳しくは、本発明の目的化合物（I）またはその医薬的に許容し得る塩は、関節と筋肉における炎症および急性もしくは慢性の疼痛〔例：リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節炎、痛風性関節炎、若年性関節炎、肩関節周囲炎、頸肋骨症候群など〕；腰痛症；炎症性皮膚症状〔例：日焼け、火傷、湿疹、皮膚炎など〕；炎症性眼症状〔例：結膜炎など〕；炎症が関与する肺障害〔例：喘息、気管支炎、ハト飼育者病、農夫肺など〕；炎症と関連する胃腸管の症状〔例：アフタ性潰瘍、クローン病、アトピー性胃炎、仮性胃炎、潰瘍性大腸炎、小児脂肪便症、局所的回腸炎、過敏性腸症候群など〕；歯肉炎；月経痛；術後または傷害後の炎症、疼痛および腫脹〔抜歯後の疼痛など〕；炎症と関連する発熱、疼痛およびその他の症状、特に、リボキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ産物がファクターである症状、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、腱炎、滑液包膜炎、結節性動脈周囲炎、リウマチ熱、シェーングレン症候群、ベーチェット病、甲状腺炎、I型糖尿病、ネフローゼ症候群、再生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎病、サルコイドーシス、ホジキン病、アルツハイマー病などの治療および/または予防に有用である。

【0060】

さらに、目的化合物（I）またはその塩は、高血糖症および高脂血症が原因となる心血管系または脳血管系疾患用の治療薬および/または予防薬として有用であることが期待される。

【0061】

目的化合物（I）およびその塩は、動脈血栓症、動脈硬化症、虚血性心疾患〔例：狭心症（例：安定狭心症、切迫性梗塞を含む不安定狭心症など）、心筋梗塞（例：急性心筋梗塞など）、冠状動脈血栓など〕、虚血性脳疾患〔例：脳梗塞（例：急性脳血栓症など）、脳血栓症（例：脳塞栓症など）、一過性脳虚血（例：一過性虚血発作など）、脳出血後の脳血管痙縮（例：くも膜下出血後の脳血管痙縮など）など〕、肺血管疾患（例：肺血栓症、肺塞栓症など）、末梢循環障害〔例：閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性脈管炎（例：バージャー病）、レイノー病、糖尿病合併症（例：糖尿病性血管障害、糖尿病性神経障害など）、静脈血栓症（例：深部血管血栓症など）など〕、腫瘍合併症（例：圧迫性血栓症）、流産〔例：胎盤血栓症など〕、再狭窄と再閉鎖〔例：経皮的経管的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄および/または再閉鎖、血栓溶解剤（例：組織プラスミノゲン活性化因子（TPA）など）投与後の再狭窄と再閉鎖〕、血管外科処置、弁置換、体外循環〔例：外科処置（例：開心臓外科、ポンプ式酸素供給装置など）、血液透析など〕または移植の場合の血栓形成、播種性血管内凝固（DIC）、血栓性血小板減少症、本態性血小板増加症、炎症（例：腎炎など）、免疫疾患、血液渋滞性血栓症、移行性血栓症、静脈拡張性血栓症、跳躍性血栓症、壁在血栓症など；の予防的および治療的処置に使用し得る。

【0062】

目的化合物（I）およびその塩は、血栓溶解剤（例えば、TPAなど）または抗凝固剤（例えば、ヘパリンなど）によるアジュバント療法に使用し得る。

また、化合物（I）は透析などの体外循環に際しての血栓症の阻害にも有用である。

特に、以下の疾患が例示される：リウマチ様関節炎、変形性関節炎、腰椎リウマチ、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、または若年性関節炎を原因とするか、またはそれと関連する疼痛；腰痛症；頸肩腕症候群；肩甲上腕骨関節周囲炎；手術もしくは傷害後の疼痛および腫脹。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 6 3 】

また、上記の医薬組成物を含んでなる商品用パッケージに関して、上記の作用を叙述する内容を書面としてもよい。

治療目的には、本発明の化合物（I）およびその医薬的に許容し得る塩は、有効成分としての当該化合物と、医薬的に許容し得る担体、例えば、経口、非経口もしくは体外投与に適する有機もしくは無機固体または液体とを混合して含有する医薬製剤の形状で使用することが可能である。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、吸入剤、座剤、溶液剤、ローション、懸濁液、エマルジョン、軟膏、ゲル剤、クリームなどとし得る。所望により、これらの製剤には、補助物質、安定化剤、湿潤もしくは乳化剤、緩衝剤およびその他の一般に使用される添加物を含有させてもよい。

10

## 【 0 0 6 4 】

治療目的には、本発明の鎮痛剤は経口、非経口もしくは体外投与に適する医薬製剤の形状で使用し得る。該医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、吸入剤、座剤、溶液剤、ローション、懸濁液、エマルジョン、軟膏、ゲル剤などでよい。

特に、本発明の鎮痛剤は、ヒトまたは動物における急性または慢性の炎症と関連する急性または慢性の疼痛を処置または予防するために有用であり、全身的にまたは局所的に投与して使用する。

## 【 0 0 6 5 】

化合物（I）の治療有効量の投与単位は個々の患者の年齢と症状により変わるが、平均的な単回用量は、化合物（I）として約0.01mg、0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが上記疾患の処置に有効である。一般に、0.01mg/個体ないし約1,000mg/個体を1日あたりに投与することができる。

20

## 【 0 0 6 6 】

本明細書のこれまでの記載および以下の記載において、以下の略号および頭字語は下記表に示す意味を有する。

## 【 0 0 6 7 】

【表 3】

| 略号および頭字語               | 完全名称                              |
|------------------------|-----------------------------------|
| AcOEtまたはEtOAc          | 酢酸エチル                             |
| AcOH                   | 酢酸                                |
| BuOH、<br>t-BuOH等       | ブタノール、t-ブチルアルコール等                 |
| DME                    | 1, 2-ジメトキシエタン                     |
| DMF                    | N, N-ジメチルホルムアミド                   |
| DMSO                   | ジメチルスルホキシド                        |
| Et <sub>3</sub> N      | トリエチルアミン                          |
| EtOH                   | エタノール                             |
| IPE                    | ジイソプロピルエーテル                       |
| MeOH                   | メタノール                             |
| PrOH、<br>i-PrOHまたはIPA等 | プロパノール、イソプロピルアルコール等               |
| TFA                    | トリフルオロ酢酸                          |
| THF                    | テトラヒドロフラン                         |
| EDCIまたはWSCD            | 1-エチル-3-[3'-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド |
| HOBTまたはHOBT            | 1-ヒドロキシベンズトリアゾール                  |
| Pd/C                   | パラジウム/炭素                          |
| MCBAまたはmCPBAまたはmcpba   | 3-クロロペルオキシ安息香酸                    |
| deg                    | °C = 摂氏温度                         |
| min                    | 分                                 |
| hrまたはh                 | 時間                                |
| conc.                  | 濃厚                                |
| aq                     | 水性 (例: 水性NaHCO <sub>3</sub> 溶液)   |

## 【実施例】

## 【0068】

以下の実施例および製造例は本発明をより詳細に説明することを目的としてのみ提供されるものである。

## 実施例 1 - 1

(1E) - 1 - [4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 4 - メチル - 1 - ペンテン - 3 - オン

4 - メトキシメトキシベンズアルデヒド (4.52 g)、3 - メチル - 2 - ブタノン (4.69 g) およびエタノール (27 ml) からなる溶液に、1 M - 水酸化ナトリウム水溶液 (5.4 ml) を加え、混合物を一夜室温で撹拌した。

## 【0069】

混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに

より、10%酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液として精製し、標題化合物(4.03g、63.2%)を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.18(6H, d, J=6.7Hz), 2.92(1H, m), 3.48(3H, s), 5.21(2H, s), 6.71(1H, d, J=16.0Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, d, J=16.0Hz)。MS (ESI+) : m/z 257 (M+Na)。

【0070】

実施例1-2

(1S, 2R) - および (1R, 2S) - 1,2-エポキシ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-3-ペンタノン

実施例1-1で得られた(1E)-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-1-ペンテン-3-オン(2.00g)とエタノール:アセトン(3:1)(34ml)との溶液に、30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(1.7ml)および3M水酸化ナトリウム水溶液(1.7ml)を加えた。この混合物を一夜室温で撹拌した。

混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、目標の化合物(2.03g、95%)を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.05(6H, d, J=6.9Hz), 2.85(1H, m), 3.36(3H, s), 3.93(1H, d, J=1.9Hz), 4.00(1H, d, J=1.9Hz), 5.20(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz)。MS (ESI) : m/z 273 (M+Na)。

【0071】

実施例1-3

4-[3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール

実施例1-2で得られた(1S, 2R) - および (1R, 2S) - 1,2-エポキシ-1-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-4-メチル-3-ペンタノン(2.10g)と4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(1.76g)およびエタノール:酢酸(20:1)(20ml)からなる混合物を60℃で3時間撹拌した。

【0072】

この混合物を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルと1M塩酸を加えた。全混合物を活性炭で処理し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を分配した。有機層を1M塩酸、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣の固体を集め、酢酸エチルで洗い、目標の化合物(322.2mg、12.5%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.33(6H, d, J=7.0Hz), 3.07(1H, m), 3.80(3H, s), 5.18(1H, s), 6.26(1H, s), 6.72(2H, d, J=8.8Hz), 6.83(2H, d, J=9.0Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(2H, d, J=9.0Hz)。MS (ESI+) : m/z 309 (M+H)。

【0073】

実施例2

2-{4-[3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-フェノキシ}エチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例1-3で得られた4-[3-イソプロピル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール(305mg)、2-t-ブトキシカルボニルアミノエタノール(479mg)、トリフェニルホスフィン(390mg)およびテトラヒドロフラン(3ml)からなる混合物に、アゾジカルボン酸ジエチル(259mg)を加えた。室温で7時間撹拌した後、アゾジカルボン酸ジエチル(17mg)およびトリフェニルホスフィン(26mg)を反応混合物に加えた。

【0074】

室温で1時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、30%酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液として精製し、目標の化合物(396mg、88.5%)を固体として得た。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34(6H, d, J=7.0Hz), 1.45(9H, s), 3.07(1H, m), 3.48-3.57(2H, m), 3.80(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.97(1H, br-s), 6.26(1H, s), 6.76-6.87(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=9.0 Hz)。

【 0 0 7 5 】

#### 実施例 3

2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エタナミン塩酸塩

実施例 2 で得られた 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル ( 3 8 2 m g ) とジクロロメタン ( 3 m l ) との溶液に、 4 M 塩酸 / ジオキサソ ( 2 m l ) を 0 で添加した。

10

室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をイソプロパノールと酢酸エチルとの混合物から結晶化し、目標の化合物 ( 3 1 1 m g 、 9 4 . 7 % ) を粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.27(6H, d, J=6.9Hz), 2.95(1H, m), 3.14-3.22(2H, m), 3.76(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 6.41(1H, s), 6.93(4H, d, J=8.9Hz), 7.16(4H, d, J=8.9Hz), 8.22(2H, br-s)。MS (ESI+) : m/z 352 (M+H)。

【 0 0 7 6 】

#### 実施例 4

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

20

実施例 3 で得られた 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エタナミン塩酸塩 ( 9 0 . 9 m g ) 、 トリエチルアミン ( 7 1 . 1 m g ) およびジクロロメタン ( 2 m l ) からなる溶液に、塩化メタンスルホニル ( 3 2 . 2 m g ) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。

混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび 1 M 塩酸と食塩水との混合物に分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルとの混合物から結晶化し、目標の化合物 ( 7 8 . 0 m g 、 7 7 . 5 % ) を白色粉末として得た。

30

MP : 162-163 。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.26(6H, d, J=6.9Hz), 2.94(3H, s), 2.94(1H, m), 3.25-3.39(2H, m), 3.76(3H, s), 3.98-4.04(2H, m), 6.40(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 6.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(2H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, s)。

IR (KBr) : 3122, 2966, 2897, 2871, 1614, 1514cm<sup>-1</sup>。

【 0 0 7 7 】

#### 実施例 5

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エチル ) 尿素

実施例 3 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] - フェノキシ } エタナミン塩酸塩 ( 9 3 . 0 m g ) 、 トリエチルアミン ( 7 2 . 8 m g ) およびジクロロメタン ( 3 m l ) からなる溶液に、イソシアン酸トリメチルシリル ( 4 1 . 4 m g ) を加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。イソシアン酸トリメチルシリル ( 8 . 3 m g ) を加え、この混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。イソシアン酸トリメチルシリル ( 1 3 . 8 m g ) およびトリエチルアミン ( 1 2 . 1 m g ) を加え、この混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。

40

【 0 0 7 8 】

この混合物を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムおよび 1 M 塩酸と食塩水との混合物に分配した。水層をクロロホルムで抽出した。併合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残

50

渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、10%メタノール/クロロホルムで展開して精製した。分離したシリカゲルを10%メタノール/クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルとの混合物から結晶化し、目標の化合物(85.7mg, 90.6%)を白色粉末として得た。

MP : 100-104 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.26(6H, d, J=6.9Hz), 2.94(1H, m), 3.27-3.36(2H, m), 3.76(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.6Hz), 6.39(1H, s), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 6.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.9Hz)。IR (KBr) : 3371, 3190, 2964, 2873, 1738, 1684, 1639, 1614, 1543, 1512cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 395 (M+H)。

10

【0079】

#### 実施例6

2 - { 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

テトラヒドロフラン ( 10 ml ) 中、 2 - { 4 - [ 3 - エトキシカルボニル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル ( 1.37 g ) を、臭化メチルマグネシウムとテトラヒドロフランとの 0.93 M の溶液 ( 16 ml ) に、水浴中冷却しながら 24 ~ 27 で滴下した。

室温で1時間攪拌した後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と氷の混合物に注入した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、70%酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液として精製し、目標の化合物(1.17g, 88%)を無定形粉末として得た。

20

MS (ESI+) : m/z 468(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(9H, s), 1.65(6H, s), 2.78(1H, s), 3.48-3.57(2H, m), 3.81(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.97(1H, br), 6.36(1H, s), 6.78-6.89(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(2H, d, J=8.9Hz)。

【0080】

#### 実施例7

2 - { 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

30

実施例6にて得られた2 - { 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル ( 1.0 g )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 91.5 mg ) およびジクロロメタン ( 10 ml ) からなる溶液に、塩化メタンスルホニル ( 367 mg ) およびトリエチルアミン ( 649 mg ) を順次に加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。同じ温度で攪拌しながら、出発原料がすべて消費されるまで、追加の塩化メタンスルホニルおよびトリエチルアミンを加えた。

【0081】

反応混合物を酢酸エチルと1M塩酸に分配し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、30%酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液として精製し、目標の化合物(900mg, 93.6%)を無定形粉末として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(9H, s), 2.21(3H, s), 3.48-3.57(2H, m), 3.81(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.98(1H, br-s), 5.12(1H, br-s), 5.59(1H, br-s), 6.56(1H, s), 6.77-6.87(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.7Hz), 7.22(2H, d, J=8.9Hz)。MS (ESI+) : m/z 450 (M+H)。

【0082】

#### 実施例8

2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

50

テトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (4 ml) 中、10% Pd-C (50% 湿潤) (65 mg) および実施例 7 にて得られた 2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチル (645 mg) の混合物を 1 気圧の H<sub>2</sub> 下に、室温で 3 時間水素化した。

触媒を濾去した。濾液と洗浄液とを併合し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルの混液から結晶化し、目標の化合物 (370 mg、57.1%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34(6H, d, J=7.0Hz), 1.45(9H, s), 3.07(1H, m), 3.48-3.57(2H, m), 3.80(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.97(1H, br-s), 6.26(1H, s), 6.76-6.87(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=9.0Hz)。MS (ESI+) : m/z 452 (M+H)。

【0083】

#### 実施例 9

2 - {4 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 (624.4 mg、42.9%) は、実施例 6 と同様の方法で、2 - {4 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチルから無定形粉末として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(9H, s), 1.65(6H, s), 3.49-3.57(3H, m), 3.93(3H, s), 3.98-4.04(2H, m), 4.98(1H, br), 6.39(1H, s), 6.72(1H, d, J=8.8Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.07(1H, d, J=2.8Hz)。

MS (ESI+) : 469 (M+H)。

【0084】

#### 実施例 10

2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 (495 mg、85.7%) は、実施例 7 と同様の方法で、実施例 9 で得た 2 - {4 - [3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチルから油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(9H, s), 2.20(3H, s), 3.49-3.57(2H, m), 3.92(3H, s), 3.98-4.04(2H, m), 4.99(1H, br-s), 5.15(1H, br-s), 5.60(1H, br-s), 6.58(1H, s), 6.72(1H, d, J=8.8Hz), 6.83(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.55(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 8.09(1H, d, J=2.6Hz)。MS (ESI+) : m/z 451 (M+H)。

【0085】

#### 実施例 11

2 - {4 - [3 - イソプロピル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 (220 mg、定量的) は、実施例 8 と同様の方法で、実施例 10 で得た 2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチルから無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.34(6H, d, J=6.8Hz), 1.45(9H, s), 3.07(1H, m), 3.48-3.57(2H, m), 3.92(3H, s), 3.98-4.04(2H, m), 4.98(1H, br), 6.28(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.9Hz), 6.82(2H, d, J=8.9Hz), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.56(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.05(1H, d, J=2.6Hz)。MS (ESI+) : m/z 453 (M+H)。

【0086】

#### 実施例 12

2 - {4 - [3 - イソプロピル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エタナミン・二塩酸塩

標題化合物 (257 mg、定量的) は、実施例 3 と同様の方法で、実施例 11 で得た 2

10

20

30

40

50

- { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチルから無定形粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.27(6H, d, J=6.9Hz), 2.96(1H, m), 3.15-3.23(2H, m), 3.85(3H, s), 4.15-4.21(2H, m), 6.47(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.8Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.01(1H, d, J=2.7Hz), 8.19(2H, s)。

MS (ESI+) : m/z 353 (M+H)。

【 0 0 8 7 】

実施例 1 3

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 10

標題化合物 ( 4 9 . 9 m g 、 5 1 . 6 % ) は、実施例 5 と同様の方法で、実施例 1 2 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミンから白色粉末として得た。

MP : 106-107 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.27(6H, d, J=6.9Hz), 2.96(1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.85(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 5.52(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.6Hz), 6.45(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(2H, d, J=8.7Hz), 7.16(2H, d, J=8.7Hz), 7.60(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 8.02(1H, d, J=2.6Hz)。

IR (KBr) : 3400, 3390, 3379, 3352, 2960, 1657, 1608, 1547, 1512, 1500cm<sup>-1</sup>。 20

MS (ESI+) : m/z 396 (M+H)。

【 0 0 8 8 】

実施例 1 4 - 1

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

ナトリウム ( 3 . 1 9 g ) を分割してエタノール ( 1 6 0 m l ) に加えた。ナトリウムがすべて溶解した後、この溶液に 4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 1 4 . 5 g ) を一度に加えた。この混合物を室温で 1 0 分撹拌した。この混合物に 3 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) アクリロニトリル ( 1 6 . 3 g ) を一度に加え、混合物を 3 日間還流した。

不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルと水を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。沈殿を採取し、水、酢酸エチルで順次洗浄し、風乾して目標の化合物 ( 1 2 . 5 7 g 、 4 8 . 6 % ) を粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.49(1H, dd, J=8.3, 16.1Hz), 3.29(1H, dd, J=10.2, 16.1Hz), 3.60(3H, s), 4.69(1H, dd, J=8.3, 10.2Hz), 5.06(2H, s), 5.62(2H, s), 6.65(4H, s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.48(5H, m)。

MS : (ESI+) : m/z 374 (M+H)。

【 0 0 8 9 】

実施例 1 4 - 2

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン 40

実施例 1 4 - 1 で得た 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 1 2 . 5 4 g ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 5 m l ) に溶かした溶液に、MnO<sub>2</sub> ( 3 . 5 g ) を加え、その混合物を 6 0 で 2 時間撹拌した。MnO<sub>2</sub> ( 5 . 3 g ) を加え、混合物を 6 0 で 1 時間撹拌した。

混合物はセライトパッドを通して濾過し、パッドを N , N - ジメチルホルムアミドで洗った。濾液に酢酸エチルと水を加え、混合物を室温で 1 時間撹拌した。沈殿物を集め、水洗し、風乾した。得られた粉末を熱時イソプロピルエーテルに懸濁し、撹拌しながら冷却し、これを集めてイソプロピルエーテルで洗い、目標化合物 ( 1 1 . 7 0 g 、 9 3 . 8 % )

50

を粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.74(3H, s), 4.84(2H, s), 5.08(2H, s), 5.73(1H, s), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 6.96(2H, d, J=9.0Hz), 7.03-7.13(4H, m), 7.34-7.47(5H, m)。

MS (ESI+) : m/z 372 (M+H)。

【 0 0 9 0 】

実施例 1 5

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

実施例 1 4 - 2 で得た 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 2 . 7 5 g ) をメタノール ( 3 0 m l ) に溶かした溶液に、37%ホルムアミド水溶液 ( 6 m l ) および水素化シアノホウ素 ( 1 . 3 9 g ) を順次加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌し、時折、すべての出発原料を消費するのに適切な量の37%ホルムアミド水溶液と水素化シアノホウ素を加えた。

【 0 0 9 1 】

反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、20%酢酸エチル/クロロホルムを溶出液として精製し、目標の化合物 ( 0 . 8 8 g 、 2 9 . 8 % ) を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.81(6H, s), 3.75(3H, s), 5.08(2H, s), 6.03(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.9Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.06-7.16(4H, m), 7.32-7.46(5H, m)。

MS (ESI+) : m/z 400 (M+H)。

【 0 0 9 2 】

実施例 1 6

4 - [ 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

酢酸 ( 8 m l ) 中、実施例 1 5 にて得られた 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 0 . 8 3 g ) および 1 0 % P d - C ( 5 0 % 湿潤 ) ( 1 6 0 m g ) からなる混合物を 1 気圧の H<sub>2</sub> 下に、室温で 1 0 時間水素化した。

触媒を濾去した。濾液と洗浄液とを併合し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、20%酢酸エチル/クロロホルムを溶出液として精製し、イソプロピルエーテルと酢酸エチルの混液から結晶化して、目標の化合物 ( 4 5 5 m g 、 7 0 . 8 % ) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.80(6H, s), 3.74(3H, s), 5.96(1H, s), 6.69(2H, d, J=8.5Hz), 6.89(2H, d, J=9.0Hz), 7.01(2H, d, J=8.5Hz), 7.09(2H, d, J=9.0Hz), 9.64(1H, s)。

MS (ESI+) : m/z 310 (M+H)。

【 0 0 9 3 】

実施例 1 7

2 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 4 7 7 . 1 m g 、 9 9 . 7 % ) は、実施例 2 と同様の方法で、実施例 1 6 で得た 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノールから油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(9H, s), 2.93(6H, s), 3.48-3.54(2H, m), 3.79(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.97(1H, br), 5.85(1H, s), 6.79(2H, d, J=8.7Hz), 6.81(2H, d, J=9.0Hz), 7.10-7.27(4H, m)。

【 0 0 9 4 】

実施例 1 8

5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N , N - ジ



## メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン塩酸塩

標題化合物 ( 4 5 4 m g、定量的 ) は、実施例 3 と同様の方法で、実施例 1 7 で得た 2 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチルから無定形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.83(6H, s), 3.16-3.25(2H, m), 3.75(3H, s), 4.13-4.18(2H, m), 6.06(1H, s), 6.91(2H, d, J=9.0Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.05(2H, br-s)。

MS (ESI+) : m/z 353 (M+H)。

【 0 0 9 5 】

## 実施例 1 9

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)尿素

標題化合物 ( 1 1 6 m g、5 5 . 7 % ) は、後記の実施例 7 5 と同様の方法で、実施例 1 8 で得た 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン塩酸塩から無定形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.81(6H, s), 3.29-3.34(2H, m), 3.74(3H, s), 3.92(2H, t, J=5.6Hz), 5.53(2H, s), 6.03(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.6Hz), 6.88-6.92(4H, m), 7.04-7.14(4H, m)。IR (neat) : 3344, 3330, 3321, 1658, 1651, 1643, 1612, 1579, 1564, 1554, 1529, 1514cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 396 (M+H)。

【 0 0 9 6 】

## 実施例 2 0 - 1

5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

標題化合物 ( 4 . 0 g、5 7 . 8 % ) は、実施例 1 4 - 1 と同様の方法で、3 - ( 4 - メトキシメトキシフェニル)アクリロニトリルから粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.49(1H, dd, J=8.3, 16.1Hz), 3.30(1H, dd, J=10.3, 16.1Hz), 3.36(3H, s), 3.59(3H, s), 4.70(1H, dd, J=8.3, 10.3Hz), 5.16(2H, s), 5.62(2H, s), 6.65(4H, s), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz)。

MS (ESI+) : m/z 328 (M+H)。

【 0 0 9 7 】

## 実施例 2 0 - 2

5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

標題化合物 ( 4 . 8 0 g、定量的 ) は、実施例 1 4 - 2 と同様の方法で、実施例 2 0 - 1 で得た 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.36(3H, s), 3.74(3H, s), 4.85(2H, s), 5.18(2H, s), 5.74(1H, s), 6.88(2H, d, J=9.0Hz), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 7.02-7.13(4H, m)。

MS (ESI+) : m/z 326 (M+H)。

【 0 0 9 8 】

## 実施例 2 1

3 - クロロ - 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール

実施例 2 0 - 2 で得た 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 3 . 7 9 g )、塩化リチウム ( 2 . 4 7 g )、塩化銅 ( II ) ( 3 . 1 3 g ) およびアセトニトリル ( 6 0 m l ) からなる混合物を室温で 1 0 分攪拌した。この混合物に亜硝酸イソアミル ( 2 . 7 3 g ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

40

50

混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、30%酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液として精製した。溶媒を減圧蒸発させた。残渣をイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混液から結晶化して、目標の化合物(2.38g、59.3%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.48(3H, s), 3.82(3H, s), 5.17(2H, s), 6.36(1H, s), 6.85(2H, d, J=9.0Hz), 6.95(2H, d, J=8.9Hz), 7.12(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=9.0Hz)。

MS (ESI+) : m/z 345(M+H)。

【0100】

10

実施例22

4-[3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール

テトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(10ml)中、実施例21で得た3-クロロ-5-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール(2.35g)の溶液に、36%塩酸(0.34ml)を加えた。反応混合物を室温で1時間、50℃で1.5時間、次いで60℃で1.5時間撹拌した。

【0101】

混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の固体を集め、イソプロピルエーテルとn-ヘキサンの混液で洗い、目標の化合物(1.99g、97.1%)を白色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.78(3H, s), 6.62(1H, s), 6.71(2H, d, J=8.7Hz), 6.96(2H, d, J=9.0Hz), 7.03(2H, d, J=8.7Hz), 7.19(2H, d, J=9.0Hz), 9.80(1H, s)。  
200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.82(3H, s), 5.24(1H, s), 6.35(1H, s), 6.75(2H, d, J=8.6Hz), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.07(2H, d, J=8.6Hz), 7.18(2H, d, J=9.0Hz)。

MS (ESI+) : m/z 301 (M+H)。

【0102】

実施例23

2-{4-[3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタノール

30

実施例22で得た4-[3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール(180mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)との溶液に、氷浴中冷却下、60%水素化ナトリウム含有鉱油分散液(31.1mg)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物に2-プロモエチルtert-ブチル(ジメチル)シリルエーテル(258mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)との溶液を加えた。

【0103】

室温で一晩撹拌した後、混合物を氷水に注入した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール(3.6ml)に溶解した。この溶液に36%塩酸水(0.3ml)を加えた。室温で3時間撹拌した後、混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、70%酢酸エチル/n-ヘキサンで展開し、精製した。分離したシリカゲルを10%メタノール/クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣をイソプロピルエーテルと酢酸エチルとの混液から結晶化し、目標の化合物(136.4mg、66.1%)を白色粉末として得た。

40

MP : 114.7-115.5 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.64-3.73(2H, m), 3.77(3H, s), 3.97(2H, t, J=4.9Hz), 4.86(1H, t, J=5.4Hz), 6.68(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.9Hz), 6.96(2H, d, J=8.9Hz), 7.15(2

50

H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=8.9Hz)。

IR(KBr) : 3521, 1610, 1518cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 345 (M+H)。

【 0 1 0 4 】

実施例 2 4

2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ]  
フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 3 2 9 . 5 m g 、 2 2 . 3 % ) は、後記実施例 7 3 と同様の方法で、実施例  
2 2 で得た 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル ] フェノールから無定形物として得た。

1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(9H, s), 3.48-3.57(2H, m), 3.81(3H, s), 4.00(2H, t, J=5.  
1Hz), 4.96(1H, br), 6.35(1H, s), 6.81(2H, d, J=8.8Hz), 6.84(2H, d, J=8.9Hz), 7.1  
2(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(2H, d, J=8.9Hz)。

MS (ESI+) : m/z 444 (M+H)。

【 0 1 0 5 】

実施例 2 5

2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ]  
フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 1 . 3 1 g 、 9 7 . 8 % ) は、実施例 2 と同様の方法で、実施例 2 2 で得た  
4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノ  
ールから得た。

MS (ESI+) : m/z 444 (M+H)。

【 0 1 0 6 】

実施例 2 6

2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ]  
フェノキシ } エタナミン塩酸塩

標題化合物 ( 6 0 5 . 2 m g 、 8 5 . 4 % ) は、実施例 3 と同様の方法で、実施例 2 5 で  
得た 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ]  
フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチルから白色粉末として得た。

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.14-3.23(2H, m), 3.78(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 6.70(1H,  
s), 6.96(2H, d, J=8.8Hz), 6.97(2H, d, J=8.9Hz), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d,  
J=8.9Hz), 8.19(2H, br-s)。MS (ESI+) : m/z 344 (M+H)。

【 0 1 0 7 】

実施例 2 7

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 -  
イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

標題化合物 ( 1 3 7 . 8 m g 、 8 2 . 8 % ) は、実施例 4 と同様の方法で、実施例 2 6 で  
得た 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ]  
フェノキシ } エタナミン塩酸塩から白色粉末として得た。

MP : 117-119 。

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.94(3H, s), 3.27-3.34(2H, m), 3.76(3H, s), 4.02(2H, t, J=  
5.5Hz), 6.69(1H, s), 6.90-7.01(4H, m), 7.14-7.25(4H, m), 7.28(1H, t, J=5.7Hz)。

IR (KBr) : 1612, 1516cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 422(M+H)。

【 0 1 0 8 】

実施例 2 8

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 -  
イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

標題化合物 ( 1 7 4 . 6 m g 、 8 5 . 8 % ) は、後記実施例 7 5 と同様の方法で、実施例  
2 6 で得た 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5

10

20

30

40

50

-イル]フェノキシ}エタナミン塩酸塩から白色粉末として得た。

MP : 144.8-145.4 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.27-3.34(2H, m), 3.77(3H, s), 3.93(2H, t, J=5.5Hz), 5.52(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.7Hz), 6.68(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0Hz), 6.97(2H, d, J=9.0Hz), 7.15(2H, d, J=9.0Hz), 7.20(2H, d, J=9.0Hz)。

IR (ATR) : 3423, 3402, 3203, 3143, 3010, 2976, 2943, 2885, 1651, 1610, 1583, 1516 cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 387 (M+H)。

【 0 1 0 9 】

実施例 2 9 - 1

5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 4 ,  
5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

標題化合物 ( 1 . 6 3 g、4 1 . 2 % ) は、実施例 1 4 - 1 と同様の方法で、3 - ( 4 -  
メトキシメトキシフェニル)アクリロニトリルおよび 2 - メトキシ - 5 - ピリジニルヒド  
ラジン・二塩酸塩から粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.48-2.60(1H, dd, overlapping), 3.23-3.34(1H, dd, overlapping), 3.36(3H, s), 3.68(3H, s), 4.75(1H, dd, J=8.6, 10.0Hz), 5.16(2H, s), 5.77(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.8Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.15(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.49(1H, d, J=2.8Hz)。

MS (ESI+) : m/z 329 (M+H)。

【 0 1 1 0 】

実施例 2 9 - 2

5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H  
- ピラゾール - 3 - アミン

標題化合物 ( 1 . 7 7 g、定量的 ) は、実施例 1 4 - 2 と同様の方法で、実施例 2 9 -  
1 で得た 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル )  
- 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.37(3H, s), 3.83(3H, s), 4.97(2H, s), 5.19(2H, s), 5.78(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.9Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, dd, J=2.7, 8.9Hz), 7.92(1H, d, J=2.7Hz)。

MS (ESI+) : m/z 327 (M+H)。

【 0 1 1 1 】

実施例 3 0

5 - { 3 - クロロ - 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 1 -  
イル } - 2 - メトキシピリジン

標題化合物 ( 9 8 1 . 7 m g、5 7 . 9 % ) は、実施例 2 1 と同様の方法で、実施例 2 9  
- 2 で得た 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニ  
ル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンから粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.48(3H, s), 3.93(3H, s), 5.18(2H, s), 6.39(1H, s), 6.74(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.55(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.05(1H, d, J=2.7Hz)。

MS (ESI+) : m/z 346 (M+H)。

【 0 1 1 2 】

実施例 3 1

4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イ  
ル ] フェノール

標題化合物 ( 2 . 1 5 g、8 0 . 5 % ) は、実施例 2 2 と同様の方法で、実施例 3 0 で得  
た 5 - { 3 - クロロ - 5 - [ 4 - (メトキシメトキシ)フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 1 -  
イル } - 2 - メトキシピリジンから白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.87(3H, s), 6.68(1H, s), 6.74(2H, d, J=8.6Hz), 6.89(1H, d

10

20

30

40

50

, J=8.8Hz), 7.07(2H, d, J=8.6Hz), 7.65(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.09(1H, d, J=2.7Hz), 9.86(1H, br-s)。

MS (ESI+) : m/z 302 (M+H)。

【 0 1 1 3 】

実施例 3 2

2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

標題化合物 ( 1 4 0 . 9 m g 、 8 6 % ) は、実施例 2 3 と同様の方法で、実施例 3 1 で得た 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノールから白色粉末として得た。

MP : 136.5-138.2 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.65-3.74(2H, m), 3.87(3H, s), 3.98(2H, t, J=4.9Hz), 4.87(1H, t, J=5.5Hz), 6.74(1H, s), 6.86-6.98(3H, m), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.67(1H, d, J=2.8, 8.8Hz), 8.10(1H, d, J=2.8Hz)。

IR (KBr) : 3369, 2960, 1610, 1502cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 346 (M+H)。

【 0 1 1 4 】

実施例 3 3

2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 9 6 4 m g 、 9 3 . 4 % ) は、実施例 2 と同様の方法で、実施例 3 1 で得た 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノールから白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.37(9H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.87(3H, s), 3.95(2H, t, J=5.7Hz), 6.74(1H, s), 6.86-7.04(4H, m), 7.19(2H, d, J=8.7Hz), 7.67(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.11(1H, d, J=2.7Hz)。

MS (ESI+) : m/z 445 (M+H)。

【 0 1 1 5 】

実施例 3 4

2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン・二塩酸塩

標題化合物 ( 8 4 2 m g 、 9 8 . 6 % ) は、実施例 3 と同様の方法で、実施例 3 3 で得た 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチルから無定形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.15-3.24(2H, m), 3.87(3H, s), 4.19(2H, t, J=4.9Hz), 6.76(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, d, J=2.7, 8.8Hz), 8.10(1H, d, J=2.7Hz), 8.20(2H, br-s)。

MS (ESI+) : m/z 345 (M+H)。

【 0 1 1 6 】

実施例 3 5

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

標題化合物 ( 1 1 9 . 5 m g 、 6 2 . 4 % ) は、後記の実施例 7 5 と同様の方法で、実施例 3 4 で得た 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン・二塩酸塩から白色粉末として得た。

MP : 155.6-157.9 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.27-3.34(2H, m), 3.87(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 5.53(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.5Hz), 6.75(1H, s), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.66(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.11(1H, d, J=2.7Hz)。

IR (KBr) : 3425, 3415, 3319, 1657, 1610, 1591, 1581, 1574, 1500cm<sup>-1</sup>。

## 【 0 1 1 7 】

## 実施例 3 6

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 2 . 4 g )、2 - ヨードプロパン ( 5 . 4 8 g )、炭酸カリウム ( 2 . 6 7 g ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) からなる混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。

反応混合物を氷水に注ぎ、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、20%酢酸エチル/n-ヘキサンを溶出液として精製し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンの混液から再結晶し、目標の化合物 ( 2 . 1 4 g、8 0 . 1 % ) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 3.76(3H, s), 4.75(1H, m), 5.08(2H, s), 6.00(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0Hz), 6.97(2H, d, J=8.9Hz), 7.10-7.16(4H, m), 7.34-7.43(5H, m)。

MS (ESI+) : m/z 415 (M+H)。

## 【 0 1 1 8 】

## 実施例 3 7

4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノール

ギ酸アンモニウム ( 9 5 4 m g ) と水 ( 2 m l ) との溶液に、エタノール ( 1 0 m l )、実施例 3 6 で得た 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 2 . 0 9 g ) とテトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) との溶液、および 1 0 % パラジウム - 炭素 ( 5 0 % 湿潤 ) ( 2 0 0 m g ) を順次加えた。この混合物を 1 時間還流した。

## 【 0 1 1 9 】

触媒を濾去し、酢酸エチルで洗った。濾液と併合した洗液とを減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルと水を加えた。沈殿物を集め、水と酢酸エチルで洗い、目標化合物の最初の収量 ( 4 1 9 m g ) を白色粉末として得た。濾液を分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣の結晶を集め、イソプロピルエーテルで洗い、目標化合物の第二収量 ( 1 . 1 9 g、7 2 . 5 % ) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31(6H, d, J=6.2Hz), 3.75(3H, s), 4.75(1H, m), 5.93(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 6.91(2H, d, J=9.0Hz), 7.01(2H, d, J=8.6Hz), 7.11(2H, d, J=9.0Hz), 9.70(1H, s)。

MS (ESI+) : m/z 325(M+H)。

## 【 0 1 2 0 】

## 実施例 3 8

2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エタノール

標題化合物 ( 1 4 7 . 3 m g、8 8 . 2 % ) は、実施例 2 3 と同様の方法で、実施例 3 7 で得た 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノールから油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40(6H, d, J=6.2Hz), 2.02(1H, t, J=5.8Hz), 3.79(3H, s), 3.94-4.00(2H, m), 4.04-4.10(2H, m), 4.87(1H, m), 5.85(1H, s), 6.81(2H, d, J=9.0Hz), 6.82(2H, d, J=8.9Hz), 7.10-7.21(4H, m)。

IR (neat) : 3400, 3369, 2974, 2933, 1612, 1514cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 369 (M+H)。

## 【 0 1 2 1 】

10

20

30

40

50

## 実施例 3 9

2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 5 2 0 m g 、 7 2 . 2 % ) は、実施例 2 と同様の方法で、実施例 3 7 で得た 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノールから白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31(6H, d, J=6.2Hz), 1.37(9H, s), 3.22-3.31(2H, m), 3.75(3H, s), 3.90-3.97(2H, m), 4.76(1H, m), 5.99(1H, s), 6.86-6.96(4H, m), 7.01(1H, t, J=5.6Hz), 7.09-7.15(4H, m)。

MS (ESI+) : m/z 467 (M+H)。

【 0 1 2 2 】

## 実施例 4 0

2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン塩酸塩

標題化合物 ( 5 5 7 m g 、 定量的 ) は、実施例 3 と同様の方法で、実施例 3 9 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチルから無定形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 3.12-3.28(2H, m), 3.76(3H, s), 4.00-4.18(2H, m), 4.76(1H, m), 6.01(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0Hz), 6.94(2H, d, J=8.7Hz), 7.10-7.19(4H, m), 8.06(2H, br-s)。

MS (ESI+) : m/z 368 (M+H)。

【 0 1 2 3 】

## 実施例 4 1

N - { 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル } メタンスルホンアミド

標題化合物 ( 1 2 5 m g 、 7 9 . 8 % ) は、実施例 4 と同様の方法で、実施例 4 0 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン塩酸塩から白色粉末として得た。

MP : 167.9-168.0 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 2.94(3H, s), 3.27-3.36 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.98-4.05(2H, m), 4.76(1H, m), 6.00(1H, s), 6.88-6.94(4H, m), 7.12(2H, d, J=9.0Hz), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.29(1H, t, J=5.8Hz)。IR (KBr) : 3132, 2979, 2939, 1612, 1556, 1518cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 446 (M+H)。

【 0 1 2 4 】

## 実施例 4 2

N - { 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル } 尿素

標題化合物 ( 7 6 . 3 m g 、 5 0 . 1 % ) は、後記の実施例 7 5 と同様の方法で、実施例 4 0 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン塩酸塩から白色粉末として得た。

MP : 139-140 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 3.27-3.35(2H, m), 3.75(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 4.76(1H, m), 5.53(2H, s), 6.00(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.7Hz), 6.90(2H, d, J=8.9Hz), 6.92(2H, d, J=9.0Hz), 7.08-7.15(4H, m)。

IR (KBr) : 3388, 3350, 3332, 1658, 1612, 1579, 1562, 1554, 1518cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 411 (M+H)。

【 0 1 2 5 】

## 実施例 4 3

5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - オール

10

20

30

40

50

N - メチルピロリドン ( 1 0 m l ) 中、 3 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル)プロピオール酸 ( 1 g ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 6 4 3 m g ) の溶液に、 W S C D · H C l ( 9 1 2 m g ) を加え、混合物を室温で 1 0 分攪拌した。別のフラスコに、ジイソプロピルエチルアミン ( 2 . 3 1 g ) を 5 - ヒドラジノ - 2 - メトキシピリジン・二塩酸塩 ( 1 . 2 6 g ) と N - メチルピロリドン ( 4 m l ) との懸濁液に加え、すべての 5 - ヒドラジノ - 2 - メトキシピリジン・二塩酸塩が溶解するまで、室温で攪拌した。このようにして得られたヒドラジン溶液を反応フラスコに加え、その混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。

## 【 0 1 2 6 】

混合物を酢酸エチルと 0 . 1 M 塩酸に分配し、その水層を酢酸エチルで再抽出した。併合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン ( 1 5 m l ) に溶かし、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 4 5 . 8 m g ) を加えた。この混合物を 1 時間還流し、次いで減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、目標化合物 ( 7 3 9 m g 、 4 9 . 9 % ) を粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.84(3H, s), 5.10(2H, s), 5.87(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.16(2H, d, J=8.7Hz), 7.29-7.48(5H, m), 7.54(1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.97(1H, d, J=2.6Hz), 10.13(1H, s)。

MS (ESI+) : m/z (M+H)。

## 【 0 1 2 7 】

## 実施例 4 4

5 - { 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メトキシピリジン

標題化合物 ( 1 . 3 3 g 、 定量的 ) は、実施例 3 6 と同様の方法で、実施例 4 3 で得た 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - オールから粉末として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40(6H, d, J=6.2Hz), 3.92(3H, s), 4.86(1H, m), 5.05(2H, s), 5.87(1H, s), 6.69(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.43(5H, m), 7.51(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.04(1H, d, J=2.7Hz)。

MS (ESI+) : m/z 416 (M+H)。

## 【 0 1 2 8 】

## 実施例 4 5

4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

標題化合物 ( 4 4 2 . 5 m g 、 5 4 . 9 % ) は、実施例 3 7 と同様の方法で、実施例 4 4 で得た 5 - { 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メトキシピリジンから粉末として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40(6H, d, J=6.2Hz), 3.91(3H, s), 4.84(1H, m), 5.80(1H, s), 5.87(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.8Hz), 6.75(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.55(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.00(1H, d, J=2.7Hz)。

MS (ESI+) : m/z 326 (M+H)。

## 【 0 1 2 9 】

## 実施例 4 6

2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

標題化合物 ( 9 4 . 6 m g 、 5 2 . 2 % ) は、実施例 2 3 と同様の方法で、実施例 4 5 で得た 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノールから白色粉末として調製した。

MP : 74-75 。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.40(6H, d, J=6.1Hz), 1.99(1H, t, J=6.1Hz), 3.91(3H, s), 3.9

10

20

30

40

50



4-4.00(2H, m), 4.05-4.11(2H, m), 4.86(1H, m), 5.88(1H, s), 6.69(1H, d, J=8.7Hz), 6.85(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.51(1H, dd, J=2.7, 8.7Hz), 8.03(1H, d, J=2.7Hz)。

IR (KBr) : 3350, 1612, 1512, 1500 $\text{cm}^{-1}$ 。

MS (ESI+) : m/z 370 (M+H)。

【 0 1 3 0 】

#### 実施例 4 7

2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - プチル

標題化合物 ( 5 1 5 . 3 m g 、 8 7 . 6 % ) は、実施例 2 と同様の方法で、実施例 4 5 で得た 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノールから粉末として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.32(6H, d, J=6.2Hz), 1.37(9H, s), 3.22-3.34(2H, m), 3.84(3H, s), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.77(1H, m), 6.06(1H, s), 6.84(1H, d, J=8.8Hz), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, t, J=5.5Hz), 7.16(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 7.99(1H, d, J=2.7Hz)。

【 0 1 3 1 】

#### 実施例 4 8

2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン・二塩酸塩

標題化合物 ( 5 3 1 m g 、 定量的 ) は、実施例 3 と同様の方法で、実施例 4 7 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - プチルから、無定形物として調製した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.32(6H, d, J=6.1Hz), 3.15-3.24(2H, m), 3.84(3H, s), 4.19(2H, t, J=4.9Hz), 4.77(1H, m), 6.07(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.8Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 7.99(1H, d, J=2.7Hz), 8.22(2H, br-s)。MS (ESI+) : m/z 369 (M+H)。

【 0 1 3 2 】

#### 実施例 4 9

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

標題化合物 ( 8 1 . 4 m g 、 6 0 . 2 % ) は、後記の実施例 7 5 と同様の方法で、実施例 4 8 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン・二塩酸塩から、白色粉末として調製した。

MP : 120 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.32(6H, d, J=6.2Hz), 3.27-3.36(2H, m), 3.84(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 4.77(1H, m), 5.52(2H, s), 6.06(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.6Hz), 6.84(1H, d, J=8.8Hz), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 7.99(1H, d, J=2.7Hz)。

IR (KBr) : 3400, 3330, 1658, 1612, 1514, 1500 $\text{cm}^{-1}$ 。

MS (ESI+) : m/z 412 (M+H)。

【 0 1 3 3 】

#### 実施例 5 0

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

標題化合物 ( 9 4 . 4 m g 、 5 8 . 4 % ) は、実施例 4 と同様の方法で、実施例 4 8 で得た 2 - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン・二塩酸塩から調製した。

MP : 121.0-121.6 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.32(6H, d, J=6.1Hz), 2.94(3H, s), 3.29-3.34(2H, m), 3.84(3H, s), 4.00-4.06(2H, m), 4.77(1H, m), 6.06(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.7Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(1H, br-s), 7.58(1H, dd, J=2.7, 8.7Hz), 7.99(1H, d, J=2.7Hz)。

IR (KBr) : 3242, 1612, 1514, 1502cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 447 (M+H)。

【 0 1 3 4 】

実施例 5 1

2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチルメタンスルホネート 10

ジクロロメタン ( 3 0 m l ) 中、2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エタノール ( 2 . 7 2 g ) およびトリエチルアミン ( 1 . 5 5 m l ) の溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル ( 0 . 8 6 m l ) を滴下した。反応混合物を室温とし、1時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、反応停止させた。有機層を分離し、1 N 塩酸と水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させて目標化合物 ( 3 . 2 5 g 、 9 8 . 5 % ) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.929( 3H, s), 3.072(2H, t, J=6.7Hz), 4.427(2H, t, J=6.7Hz), 6.739(1H, ), 7.175(2H, d, J=8.4Hz), 7.234(2H, d, J=8.4Hz), 7.253(2H, d, J=8.9Hz), 7.344(2H, d, J=8.8Hz)。 20

MS (ESI+) : m/z 467 (M+Na)。

【 0 1 3 5 】

実施例 5 2

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ) - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオン

実施例 5 1 で得た 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチルメタンスルホネート ( 3 . 2 g ) とカリウム・フタルイミド ( 1 . 6 g ) との混合物を 8 0 で 5 時間攪拌した。

冷後、混合物を水と酢酸エチルで希釈した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した ( 2 回 ) 。併合した有機層を水 ( 2 回 ) と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させて目標化合物 ( 1 . 5 5 g 、 4 3 . 5 % ) を粉末として得た。 30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.59(3H, s), 3.02(2H, t, J=7.3Hz), 3.94(2H, t, J=7.3Hz), 6.71(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, d, J=7.6Hz), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 7.32(2H, d, J=8.9Hz), 7.70-7.86(4H, m)。

MS (ESI+) : m/z 518 (M+Na)。

【 0 1 3 6 】

実施例 5 3

2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エタナミン 40

アセトニトリル ( 3 0 m l ) 中、実施例 5 2 で得た 2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ) - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオン ( 1 . 5 g ) およびヒドラジン ( 2 . 9 3 m l ) の混合物を 6 0 で 5 時間攪拌した。

冷後、混合物を濾過し、アセトニトリルで洗った。濾液を減圧下に蒸発させ、目標化合物 ( 1 . 1 g , 定量的 ) を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.09(2H, dd, J=5.6Hz, 9.3Hz), 3.24(2H, dd, J=5.6Hz, 8.6Hz), 5.47(2H, s), 6.69(1H, s), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.21(1H, d, J=8.2Hz), 7.22(1H, d, J=8.9Hz), 7.32(1H, d, J=8.9Hz)。

MS (ESI+) : m/z 366 (M+1)。

## 【0137】

## 実施例54

N - (2 - {4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)メタンスルホンアミド

ジクロロメタン (20 ml) 中、実施例53で得た2 - {4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エタナミン (400 mg) およびトリエチルアミン (0.46 ml) の溶液に、室温で塩化メタンスルホン (0.25 ml) を滴下した。

1時間の攪拌後、反応混合物に1N塩酸を加え、反応停止させた。水層を分離し、クロロホルムで2回抽出した。併合した有機層を1N塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し (クロロホルム/メタノール = 4 : 1)、目標化合物 (166 mg、34.2%) を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.899(3H, s), 2.904(2H, t, J=6.9Hz), 3.417(2H, dt, J=6.7, 6.8 Hz), 4.272(1H, t, J=6.1Hz), 6.737(1H, s), 7.178(2H, d, J=8.4Hz), 7.21(2H, d, J=8.4Hz), 7.255(2H, d, J=8.8Hz), 7.35(2H, d, J=8.8Hz)。

IR (Film): 3346, 1657, 1597, 1552, 1496, 1471, 1236, 1163, 1136, 1092, 978, 835, 756 cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI-): 442 (M-1)。

## 【0138】

## 実施例55

N - (2 - {4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)尿素

ジクロロメタン (10 ml) 中、実施例53で得られた2 - {4 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エタナミン (300 mg) およびトリエチルアミン (0.57 ml) の溶液に、イソシアン酸トリメチルシリル (0.555 ml) を室温で滴下した。

一夜攪拌した後、反応混合物に1N塩酸を加えて反応を停止させた。水層を分離し、クロロホルムで2回抽出した。併合した有機層を1N塩酸、炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し (クロロホルム/メタノール = 4 : 1)、目標化合物 (205 mg、61.1%) を無定形物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.83(2H, t, J=7Hz), 3.43(2H, dt, J=6.6Hz, 6.8Hz), 4.41(2H, s), 4.61(1H, t, J=5.4Hz), 6.72(1H, s), 7.16(4H, s), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.34(2H, d, J=8.8Hz)。

IR (Film): 3346, 1657, 1597, 1552, 1496, 1471, 1448, 1375, 1271, 1236, 1163, 1136, 1092, 978, 835, 756 cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+): m/z 431 (M+Na)。

## 【0139】

## 実施例56

4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンゾニトリル

4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノイル)ベンゾニトリル (1.0 g)、4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (760 mg)、酢酸ナトリウム (357 mg) および酢酸 (10 ml) からなる混合物を80℃で4時間攪拌した。

冷後、反応混合物を水と酢酸エチルに注入した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。併合した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2回)、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、粗製産物を得た。粗製産物をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (50 ml、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 4 : 1) に付し、石油エーテル中粉碎して目標化合物 (553 mg、38.8%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.84(3H, s), 6.82(1H, s), 6.9(2H, d, J=9Hz), 7.2(2H, d, J=9Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz)。

IR (Film) : 2229, 1610, 1512, 1468, 1240, 1161, 1132, 839 cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 366 (M+Na)。

【 0 1 4 0 】

#### 実施例 5 7

4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジルアミン塩酸塩

実施例 5 6 で得られた 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンゾニトリル ( 4 3 0 m g )、Pd / C ( 1 0 0 m g )、1 N 塩酸 ( 1 . 3 m l ) およびメタノール ( 4 3 m l ) からなる混合物を水素気流下に 5 時間攪拌した。

反応混合物を濾紙にて濾過し、濾液を蒸発させた。メタノールに溶解後、溶液をメンブランフィルターにて濾過した。濾液を蒸発させ、目標の化合物 ( 4 5 0 m g、9 3 . 6 % ) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.79(3H, s), 4.04(2H, br-s), 6.69(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.9Hz), 7.13(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(2H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=9Hz)。

IR (Film) : 2964, 1512, 1468, 1238, 1161, 1130, 976, 837cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 331 (M-Cl-NH<sub>3</sub>)。

【 0 1 4 1 】

#### 実施例 5 8

N - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

クロロホルム ( 1 0 m l ) 中、実施例 5 7 で得た 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジルアミン塩酸塩 ( 1 0 0 m g ) およびトリエチルアミン ( 0 . 0 7 3 m l ) の溶液に、塩化メタンスルホン ( 0 . 0 4 m l ) を室温で滴下した。

1 時間攪拌した後、反応混合物をクロロホルムと水に分配した。有機層を水、重炭酸ナトリウム溶液、食塩水にて洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下で蒸発させて目標の化合物 ( 9 0 m g、8 1 . 2 % ) を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.93(3H, s), 3.82(3H, s), 4.32(2H, d, J=6.2Hz), 4.71(1H, t, J=6.2Hz), 6.73(1H, s), 6.86(2H, d, J=9Hz), 7.21(2H, d, J=9Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31(2H, d, J=8.3Hz)。

IR (Film) : 3282, 1514, 1321, 1240, 1151, 974, 837cm<sup>-1</sup>。

MASS (ESI+) : m/z 426 (M+1)。

【 0 1 4 2 】

#### 実施例 5 9

4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンゾニトリル

標題化合物 ( 4 . 5 g、2 0 . 6 % ) は、実施例 5 6 と同様の方法で、4 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソプタノイル ) ベンゾニトリルから調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.84(3H, s), 6.77(1H, t, J=54.9Hz), 6.8(1H, s), 6.9(2H, d, J=9Hz), 7.19(2H, d, J=9Hz), 7.33(2H, d, J=8.6Hz), 7.61(2H, d, J=8.6Hz)。

MS (ESI+) : m/z 348 (M+Na)。

【 0 1 4 3 】

#### 実施例 6 0

1 - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } メタナミン塩酸塩

標題化合物 ( 5 1 0 m g、4 5 . 4 % ) は、実施例 5 7 と同様の方法で、実施例 5 9 で得た 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール -

10

20

30

40

50

5 - イル]ベンゾニトリルから調製した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.35(3H, s), 3.79(2H, s), 7.1(1H, t, J=54.5Hz), 6.95(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.26(2H, d, J=8.8Hz), 7.3(2H, d, J=8.3Hz), 7.49(2H, d, J=8.3Hz)。

MS (ESI<sup>-</sup>): m/z 365 (M-HCl)。

【0144】

実施例 6 1

N - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}メタンスルホンアミド

標題化合物 ( 1 4 6 m g、 6 5 . 5 % ) は、実施例 5 8 と同様の方法で、実施例 6 0 で得た 1 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}メタナミン塩酸塩から調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.90(3H, s), 3.82(3H, s), 4.31(2H, d, J=6.2Hz), 4.73(1H, t, J=6.2Hz), 6.72(1H, s), 6.77(1H, t, J=55Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 7.19(2H, d, J=9Hz), 7.22(2H, d, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.4Hz)。

IR (film) : 3143, 1518, 1508, 1452, 1325, 1244, 1151, 1074, 1022, 972, 843, 793 cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI<sup>-</sup>) : m/z 406 (M-1)。

【0145】

実施例 6 2

N - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}尿素

ジクロロメタン ( 1 m l ) 中、実施例 6 0 で得た 1 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}メタナミン塩酸塩 ( 1 0 0 m g ) の溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 1 6 3 m l ) およびイソシアン酸トリメチルシリル ( 0 . 1 1 m l ) を室温で滴下した。

混合物を一夜室温で攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 0 . 5 m l ) を加えて反応を停止させた。混合物をケミリュート (Chemelute) により濾過した。溶出液を蒸発させ、調製用薄層クロマトグラフィー ( 0 . 5 m m、 1 0 % メタノール / クロロホルム ) により精製し、固体を得た。この固体に酢酸エチルと n - ヘキサンとを加え、沈殿を濾取し、目標の化合物 ( 1 6 0 m g、 6 2 . 9 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.82(3H, s), 4.35(2H, d, J=6Hz), 4.46( 2H, br-s), 4.99(1H, t, J=6Hz), 6.69(1H, s), 6.76(1H, t, J=55.1Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 7.14-7.21(6H, m)。

MS (ESI<sup>+</sup>) : m/z 395 (M+Na)。

IR (film) : 1657, 1608, 1593, 1550, 15120, 1510, 1467, 1338, 1252, 1171, 1088, 1030, 837, 796cm<sup>-1</sup>。

【0146】

実施例 6 3

4 - [ 1 - ( 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンゾニトリル

標題化合物 ( 9 4 2 m g、 8 6 . 8 % ) は、実施例 5 6 と同様の方法で、4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノイル)ベンゾニトリルから調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.39(3H, s), 6.82(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.9Hz), 7.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.33(2H, d, J=8.3Hz), 7.62(2H, d, J=8.3Hz)。

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z 328 (M+1)。

【0147】

実施例 6 4

1 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}メタナミン塩酸塩

標題化合物 ( 4 1 4 m g、 9 2 . 1 % ) は、実施例 5 7 と同様の方法で、実施例 6 3 で得た 4 - [ 1 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンゾニトリルから調製した。

1H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.35(3H, d, J=4.2Hz), 3.35(2H, s), 7.17(1H, s), 7.17-7.29(4H, m), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 7.51(2H, d, J=8.2Hz)。

MS ( ESI+ ) : m/z 332 ( M+1 )。

【 0 1 4 8 】

実施例 6 5

N - { 4 - [ 1 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

10

標題化合物 ( 8 1 m g、 3 1 . 8 % ) は、実施例 6 2 と同様の方法で、実施例 6 4 で得た 1 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } メタナミン塩酸塩から調製した。

1H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2.36(3H, s), 4.35(2H, d, J=5.9Hz), 4.50(2H, br-s), 5.02(1H, t, J=5.5Hz), 6.71(1H, s), 7.16(4H, s), 7.20(4H, d, J=5.7Hz)。

IR ( film ) : 3344, 1658, 1600, 1552, 1518, 1236, 1159, 1134cm<sup>-1</sup>。

MS ( ESI+ ) : m/z 397 ( M+Na )。

【 0 1 4 9 】

実施例 6 6

4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゾニトリル

20

標題化合物 ( 1 . 0 5 g、 7 3 . 8 % ) は、後記の実施例 6 9 と同様の方法で、4 - メチル - 1 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノイル ) ベンゼンから調製した。

MP : 125.0-125.5 。

1H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2.39(3H, s), 6.74( 1H, s), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.19(2H, d, J=8.2Hz), 7.45(2H, d, J=8.7Hz), 7.65(2H, d, J=8.7Hz)。

MASS ( ESI+ ) : m/z 350 ( M+Na )。

【 0 1 5 0 】

実施例 6 7

1 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } メタナミン塩酸塩

30

標題化合物 ( 8 3 0 m g、 9 2 . 3 % ) は、実施例 7 0 と同様の方法で、実施例 6 6 で得た 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゾニトリルから調製した。

1H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.30(3H, d, J=2.3Hz), 4.07(2H, s), 7.15(1H, s), 7.15(2H, d, J=9.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.9Hz), 7.39(2H, d, J=8.5Hz), 7.58(2H, d, J=8.5Hz)。

MS ( ESI+ ) : m/z 332 ( M+1 )。

【 0 1 5 1 】

実施例 6 8

N - { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンジル } 尿素

40

標題化合物 ( 6 5 m g、 3 1 . 9 % ) は、後記の実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 6 7 で得た 1 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } メタナミン塩酸塩から調製した。

1H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2.34(3H, s), 4.34(2H, d, J=5.8Hz), 4.56(2H, br-s), 5.23(1H, t, J=5.8Hz), 6.71(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.24(4H, s)。

IR ( film ) : 3344, 1658, 1604, 1552, 1234, 1159, 1134cm<sup>-1</sup>。

MS ( ESI+ ) : 397 ( M+Na )。

【 0 1 5 2 】

50

## 実施例 69

4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンゾニトリル

4 - メトキシ - 1 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノイル)ベンゼン (1.0 g)、4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (758 mg)、酢酸ナトリウム (367 mg) および酢酸 (5 ml) からなる混合物を室温で一夜攪拌した。

次いで、反応混合物を水と酢酸エチルに注入した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。併合した有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2回) および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させ、粗製産物を得た。粗製産物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (50 ml、n - ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) に付し、目標の化合物 (930 mg、66.7%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.84(3H, s), 6.72(1H, s), 6.9(2H, d, J=8.9Hz), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.46(2H, d, J=8.7Hz), 7.66(2H, d, J=8.7Hz)。

MS (ESI+) : m/z 366 (M+Na)。

【0153】

## 実施例 70

4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンジルアミン塩酸塩

実施例 69 で得た 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンゾニトリル (400 mg)、50% 湿潤 Pd / C (400 mg)、エタノール (10 ml) および 1 N 塩酸 (1.2 ml) からなる混合物を水素気流下に 8 時間攪拌した。

混合物を濾過し、濾液を減圧蒸発させた。残渣をイソプロピルエーテルで洗い、目標の化合物 (400 mg、89.4%) を粉末として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.36(s, 3H), 3.76(d, J=2.4, 2Hz), 6.94(d, J=8.7, 2Hz), 7.12(s, 1H), 7.23(d, J=8.7, 2Hz), 7.39(d, J=8.4, 2Hz), 7.59(d, J=8.4, 2Hz)。

MS (ESI+) : m/z 348 (M+1)。

【0154】

## 実施例 71

N - {4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンジル}メタンスルホンアミド

ジクロロメタン (10 ml) 中、実施例 70 で得た 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンジルアミン塩酸塩 (150 mg) およびトリエチルアミン (0.1 ml) の溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホン (0.06 ml) を滴下した。

【0155】

1 時間攪拌した後、反応混合物は反応を停止させ、クロロホルムと水に分配した。水層をクロロホルムで抽出した。併合した有機層を水、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣を高速薄層クロマトグラフィーによりクロマトグラフし、目標の化合物 (67 mg、40.3%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.91(3H, s), 3.82(s, 3H), 4.35(2H, d, J=6.1Hz), 4.69(1H, t, J=6.1Hz), 6.69(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.32(2H, d, J=9Hz), 7.37(2H, d, J=9Hz)。

IR (film) : 3207, 1479, 1456, 1323, 1252, 1234, 1146, 1122, 984, 968, 962, 841, 802cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : m/z 448 (M+Na)。

【0156】

## 実施例 72

N - {4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンジル}メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

ール - 1 - イル]ベンジル}尿素

実施例 70 で得た 4 - [5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]ベンジルアミン塩酸塩、水 (8 ml) およびエタノール (4 ml) からなる溶液に、氷冷下、シアン酸ナトリウム (100 mg) を加えた。

3 時間攪拌した後、反応混合物をクロロホルムと水に分配した。水層をクロロホルムで抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣を高速薄層クロマトグラフィーによってクロマトグラフを行い、目標の化合物 (105 mg, 69%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.80(3H, s), 4.35(2H, d, J=5.9Hz), 4.53(2H, br-s), 5.171(1H, t, J=5.7Hz), 6.68(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 7.25(4H, s)。

MS (ESI+) : m/z 413 (M+Na)。

【0157】

実施例 73

2 - {4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチル

4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノール (500 g) と N, N - ジメチルホルムアミド (1.5 L) との溶液に氷冷下、25 分にわたり、水素化ナトリウム (鉱油分散液、77.8 g) を加えた。混合物を 10 分で室温に戻し、次いで室温で 30 分攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (300 ml) 中、臭化 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノエチル (469 g) (二炭酸ジ - tert - ブチルと 2 - プロモエチルアミン臭化水素酸塩との反応により調製) 反応物の溶液を、25 ~ 28 で 10 分で加え、全混合物を 60 で 6 時間攪拌した。

【0158】

一夜放置した後、この混合物を水 (4.5 L) とトルエン (3 L) の混液に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層をトルエン (1.5 L) で抽出した。併合した有機層を水 (1.5 L x 3) および食塩水 (1.5 L) で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させて油 (1.02 kg) を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [5 L、n - ヘキサン (10 L)、50% 酢酸エチル / n - ヘキサン (30 L)] により精製して、目標の化合物 (680 g, 95%) を淡黄色油として得た。

MP : 104.7-105.1 。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.45(3H, s), 3.53(2H, dt, J=4Hz), 3.82(3H, s), 4.01(2H, t, J=4Hz), 6.67(1H, s), 6.83(2H, d, J=8Hz), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 7.23(2H, d, J=8Hz)。

【0159】

実施例 74

2 - {4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エタナミン塩酸塩

塩化水素含有酢酸エチル溶液 (4 N、1.0 L) に、実施例 73 で得られた粉末とした 2 - {4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸 tert - ブチル (500 g) を 5、20 分で加えた。

同じ温度で 30 分、次いで室温で 1 時間攪拌した後、混合物を蒸発させて油 (543.12 g) を得た。この油をトルエン (1.5 L) に溶解した。次いで、n - ヘキサン (200 ml) および目標化合物 (結晶化用種) をこの溶液に加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。次いで、沈殿を濾取し、トルエン (500 ml x 2) とイソプロピルエーテル (650 ml) で洗い、乾燥して目標化合物 (420.5 g, 97%) を白色粉末として得た。

MP : 166.8-168.0 。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.185(2H, t, J=5Hz), 3.8(3H, s), 4.215(2H, t, J=5Hz), 6.96-



7.05(4H, m), 7.1(1H, s), 7.22-7.33(4H, m)。

【0160】

実施例75

N-(2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)尿素

実施例74で得た2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタナミン塩酸塩(400g)および酢酸ナトリウム(159g)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.4L)と水(0.52L)との混液に50で溶解した。この溶液にシアン酸カリウム(157g)と水(520ml)の溶液を38~40、15分で滴下した。全溶液を50で2時間攪拌した。

10

【0161】

この溶液を濾過し、同じ温度でN,N-ジメチルホルムアミド(0.68L)で洗浄した。濾液を室温まで冷やし、次いで水(0.4L)と目標の化合物(A04型結晶)を結晶化用の種として濾液に加え、混合物を室温で30分攪拌した。次いで、水(2.76L)を30分かけて混合物に滴下し、室温で30分攪拌した。沈殿を濾過し、水(0.8L×3)で洗い、減圧下45で一夜乾燥して目標化合物(A04型結晶、442.01g)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.555(2H, dt, J=5, 6Hz), 3.81(3H, s), 3.995(2H, t, J=5Hz), 4.67(2H, s), 5.37(1H, t, J=6Hz), 6.66(1H, br-s), 6.79(2H, d, J=8Hz), 6.845(2H, d, J=6Hz), 7.11(2H, d, J=8Hz), 7.19(2H, d, J=8Hz)。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.28-3.36(2

20

【0162】

実施例76

2-ヒドロキシ-N-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンジル}アセトアミド

実施例57で得た4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンジリアミン塩酸塩(46.5mg)とジクロロメタン(1.5ml)との溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(135μL)および塩化アセトキシアセチル(41.6μL)を0で加えた。

30

室温で3時間攪拌した後、混合物に水を加え、反応停止した。全混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させて油(67mg)を得た。この油をメタノール(1.5ml)に溶かした。この溶液に炭酸カリウム(55mg)を加えた。室温で3時間攪拌した後、混合物を濾過し、蒸発させて油を得、これを調製用薄層クロマトグラフィー(0.5mm×2、10%メタノール/クロロホルム)により精製して無色油(42.5mg)を得た。この油を酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルおよびn-ヘキサンの混液から、室温で攪拌して結晶化した。沈殿を濾取し、乾燥して目標の化合物(33.9mg、64.8%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.32(1H, t, J=5.2Hz), 3.83(3H, s), 4.20(2H, d, J=5.2Hz), 4.51(2H, d, J=6.1Hz), 6.72(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.9Hz), 7.16-7.24(6H, m)。

40

MS (ESI+): 428.2(M+Na)。

【0163】

実施例77

2-ヒドロキシ-N-(2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}エチル)エタンスルホンアミド

2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}エタナミン塩酸塩、トリエチルアミンおよびクロロホルムからなる溶液に、塩化メタンスルホニルを室温に加えた。

1時間攪拌した後、反応混合物を水とクロロホルムに注いだ。水層を分離し、クロロホルムで抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し

50

、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、結晶化して目標の化合物(27.7mg、23.5%)を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.78-2.91(2H, m), 3.16(2H, t, J=5.1Hz), 3.32-3.43(2H, m), 3.82(3H, s), 3.96(2H, t, J=5.1Hz), 4.65(1H, t, J=6.2Hz), 6.72(1H, s), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 7.12-7.27(6H, m)。

MS(LC, ESI+), 470.21(MH+), 511.17(MHMeCN)。

【0164】

実施例78-1

2-(4-アセチルフェノキシ)エチルカルバミン酸tert-ブチル

4-ヒドロキシアセトフェノン(10g)、臭化2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル(24.7g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)からなる溶液に、ヨウ化カリウム(12.2g)および炭酸カリウム(15.2g)を加えた。

50で一夜撹拌した後、混合物に水を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した(3回)。併合した有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液(2回)および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[500ml、20%酢酸エチル/n-ヘキサン(1000ml)、30%酢酸エチル/n-ヘキサン(1000ml)]により精製し、目標の化合物(19.89g、96.9%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.46(9H, s), 2.56(3H, s), 3.52-3.60(2H, m), 4.09(2H, t, J=5.1Hz), 6.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.93(2H, d, J=8.9Hz)。

MS (ESI+) : 280.09(MH+)。

【0165】

実施例78-2

2-[4-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノイル)フェノキシ]エチルカルバミン酸tert-ブチル

実施例78-1にて得た2-(4-アセチルフェノキシ)エチルカルバミン酸tert-ブチル(15g)、トリフルオロ酢酸(8.95ml)、ナトリウムエトキシド(8.77g)およびエタノール(45ml)からなる混合物を70で2.5時間撹拌した。

この混合物を塩化水素水溶液(1N)および酢酸エチルの混液に注いだ。全混合物を酢酸エチルで抽出した(2回)。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油(25g)を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[500ml、30%酢酸エチル/n-ヘキサン(1000ml)]により精製し、油を得た。この油を水浴上加熱しながら酢酸エチル(5ml)に溶かした。この溶液にn-ヘキサン(100ml)を加え、撹拌しながら30分で室温まで冷やした。この混合物にn-ヘキサン(100ml)を加えた。沈殿物を濾取し、乾燥して目標の化合物(15.956g、79.2%)を橙色粉末として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.40-3.70(2H, m), 4.00-4.20(2H, m), 5.00(1H, br-s), 6.50(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.93(2H, d, J=8.6Hz)。

【0166】

実施例78-3

2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチルカルバミン酸tert-ブチル

酢酸(2ml)および濃塩酸(0.4ml)の混液中、4-メトキシアニン(100mg)の懸濁液に、亜硝酸ナトリウム(61.6mg)と水(0.1ml)との溶液を5分を要して3で滴下し、その混合物を3で1時間撹拌した。この混合物に、濃塩酸(0.3ml)中の塩化スズ(641mg)の溶液を0で10分を要して滴下し、その混合物を0で1時間撹拌した。この混合物に-20ないし-10で酢酸(5ml)を2分で滴下し、次いで、水酸化ナトリウム(336mg)と水(2.24ml)との溶液を-10、2分で加えて反応停止させ、室温に戻して、4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩含有溶液を得た。

## 【0167】

実施例78-2にて得た2-[4-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノイル)フェノキシ]エチルカルバミン酸tert-ブチル(305mg)の溶液を前記溶液に-10で加え、その混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)と酢酸エチル(100ml)との混液に注ぎ込み、炭酸水素ナトリウムの粉末でpHを塩基性に調整した。

## 【0168】

有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。併合した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させて油(450mg)を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[35ml、15%酢酸エチル/n-ヘキサン(800ml)]により精製し、油(343.2mg、88.5%)を得た。この油をイソプロピルエーテル(2ml)に溶かし、その溶液にn-ヘキサン(6ml)を加えた。全混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、沈殿を濾取し、n-ヘキサン(10ml)で洗い、減圧下で2時間乾燥し、目標の化合物(280.6mg、72.4%)を白色粉末として得た。

1HNMR(CDCI<sub>3</sub>)のデータは標品サンプルに一致した。  
1HNMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.45(3H, s), 3.53(2H, dt, J=4.4Hz), 3.82(3H, s), 4.01(2H, t, J=4Hz), 6.67(1H, s), 6.83(2H, d, J=8Hz), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.13(2H, d, J=8Hz), 7.23(2H, d, J=8Hz)。

## 【0169】

実施例79-1

## 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ヒドラジン塩酸塩

濃塩酸(100ml)中、4-ベンジルオキシアニリン(10g)の懸濁液に、亜硝酸ナトリウム(3.2g)と水(10ml)との溶液を、-15ないし-10で10分を要して滴下し、次いで、混合物を3で1時間攪拌した。この混合物に濃塩酸(80ml)中の塩化スズ(33.5g)溶液を-20ないし-10で30分を要して滴下し、混合物を0で1時間攪拌した。

-20に冷却した後、沈殿を濾取し、水(25ml)、エタノール(25ml)およびエーテル(50ml)で洗い、乾燥して目標化合物(10.637g、100%)を淡褐色粉末として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 5.05(2H, s), 6.93-7.03(4H, m), 7.46-7.28(4H, m)。

## 【0170】

実施例79-2

## 2-{4-[1-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタナミン塩酸塩

標題化合物(12.9g、87.5%)は、実施例78-3と同様の方法で、実施例79-1で得た1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ヒドラジン塩酸塩および実施例78-2で得た2-[4-(4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノイル)フェノキシ]エチルカルバミン酸tert-ブチルから調製した。

1HNMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.10-3.30(2H, m), 4.19(2H, t, J=6.3Hz), 5.14(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.09(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.9Hz), 7.49-7.22(9H, m)。

## 【0171】

実施例80

## N-(2-{4-[1-(4-ベンジルオキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)尿素

標題化合物(10.57g、84.3%)は、実施例75と同様の方法で、実施例79-2で得た2-{4-[1-(4-ベンジルオキシ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタナミン塩酸塩から調製した。

1HNMR(CDCI<sub>3</sub>): 3.57(2H, td, J=5.7, 5.0Hz), 4.01(2H, t, J=5.0Hz), 4.57(1H, br-s), 5.06(2H, s), 5.20(1H, t, J=5.7Hz), 6.66(1H, s), 6.80(2H, d, J=8.7Hz), 6.93(

2H, d, J=9.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(2H, d, J=9.0Hz), 7.35-7.42(5H, m)。

【0172】

実施例 8 1

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

実施例 8 0 で得た N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - ベンジルオキシ ) フェニル ] - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 ( 1 0 . 3 3 g ) とメタノール ( 1 0 0 m l ) との溶液に、パラジウム - 炭素 ( 1 0 % 湿潤、 2 g ) を加え、その混合物を水素気流中、室温で 3 時間、激しく攪拌した。全混合物を濾過し、蒸発させて油 ( 8 . 2 3 g ) を得た。この油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 2 5 0 m l、 3 % メタノール / クロロホルム ( 5 0 0 m l )、 5 % メタノール / クロロホルム ( 5 0 0 m l )、 および 1 0 % メタノール / クロロホルム ( 5 0 0 m l ) ] により精製し、目標の化合物 ( 8 . 0 7 g、 9 5 . 4 % ) を油として得た。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.28-3.33(2H, m), 3.94(2H, t, J=5.5Hz), 5.52(2H, br-s), 6.14(1H, br-t, J=5.7Hz), 6.80(2H, d, J=8.7Hz), 6.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.05(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.7Hz), 7.19(2H, d, J=8.9Hz)。

MS (ESI+) : 407.10(MH<sup>+</sup>)。

【0173】

実施例 8 2

酢酸 4 - [ 5 - ( 4 - { 2 - [(アミノカルボニル)アミノ]エトキシ } フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル

実施例 8 1 で得た N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 ( 1 4 8 . 5 m g ) とジクロロメタン ( 1 . 5 m l ) との混合物に、ピリジン ( 1 6 3 μ L ) および無水酢酸 ( 4 5 μ L ) を加え、混合物を室温で 1 時間、還流下に 3 時間攪拌した。

蒸発後、混合物を調製用薄層クロマトグラフィー ( 1 . 0 m m、 1 0 % メタノール / クロロホルム ) により精製し、油を得た。この油をジクロロメタンとイソプロピルエーテルの混液から室温で結晶化し、目標化合物 ( 1 3 8 . 6 m g、 8 4 . 6 % ) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.30(3H, s), 3.59(2H, td, J=5.5, 4.9Hz), 4.04(2H, t, J=4.9Hz), 4.51(2H, br-s), 5.22(1H, br-t, J=5.5Hz), 6.69(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.14(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(2H, d, J=8.9Hz)。

MS(LC, ESI+) : 449.24(MH<sup>+</sup>), (ESI-) 492.5(M-H+HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>)。

【0174】

実施例 8 3 - 1

1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) ヒドラジン塩酸塩

標題化合物 ( 1 . 8 1 1 g、 定量的 ) は、実施例 7 9 - 1 と同様の方法で、 3, 4 - (メチレンジオキシ)アニリンから調製した。

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.94(2H, s), 6.53(1H, dd, J=2.2 8.2Hz), 6.80(1H, s), 6.83(1H, d, J=8.2Hz)。

MS(LS, ESI+) : 153.9(MH<sup>+</sup>) 193.99(MH+CH<sub>3</sub>CN)。

【0175】

実施例 8 3 - 2

2 - { 4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 3 7 1 . 3 m g、 5 6 . 7 % ) は、実施例 7 8 - 3 と同様の方法で、実施例 7 8 - 2 で得た 2 - [ 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノイル ) フェノキシ ] エチルカルバミン酸 tert - ブチルおよび実施例 8 3 - 1 で得た 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) ヒドラジン塩酸塩から調製した。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) MA12.048 : 1.75(9H, s), 3.45-3.60(2H, m), 4.02(2H, t, J=5.1Hz), 6

10

20

30

40

50

.02(2H, s), 6.66-6.88(1H, m), 7.16(2H, d, J=8.8Hz)。

MS(LC, ESI+) : 492.22 (MH+), 533.26 (MHMeCN+)。

【 0 1 7 6 】

実施例 8 4

2 - { 4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン

標題化合物 ( 1 8 1 . 2 m g 、 6 1 . 5 % ) は、実施例 7 4 と同様の方法で、実施例 8 3 - 2 で得た 2 - { 4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル から調製した。

1HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.75(9H, s), 3.45-3.60(2H, m), 4.02(2H, t, J=5.1Hz), 6.02(2H, s), 6.66-6.88(1H, m), 7.16(2H, d, J=8.8Hz)。

MS (LC, ESI+) : 392.09(MH+), 433.16(MHMeCN+)。

【 0 1 7 7 】

実施例 8 5

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

標題化合物 ( 1 8 1 . 2 m g 、 9 0 . 1 % ) は、実施例 7 5 と同様の方法で、実施例 8 4 で得た 2 - { 4 - [ 1 - ( 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタナミン から調製した。

1HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.6(2H, td, J=5.0, 5.0Hz), 4.045(2H, t, J=5Hz), 4.5(2H, br-s), 5.095(1H, br-t, J=5Hz), 6.01(2H, s), 6.66(1H, s), 6.75-6.86(3H, m), 6.84(2H, d, J=8Hz), 7.16(2H, d, J=8Hz)。

MS (LC, ESI+) : 435.08(MH+)。

【 0 1 7 8 】

実施例 8 6

2 - ( { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミノ ) - 2 - オキソエチルカルバミン酸 tert - ブチル

実施例 5 7 で得た 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジルアミン塩酸塩、N - tert - ブトキシカルボニル - グリシン、WSCD、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、トリエチルアミンおよびジクロロメタンからなる混合物を室温で攪拌した。

15 時間攪拌した後、反応混合物を水およびクロロホルムに注入した。水層を分離し、クロロホルムで抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、目標の化合物 ( 9 3 . 5 m g 、 8 8 . 9 % ) を得た。

1HNMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.43(9H, s), 3.82(3H, s), 3.82-3.85(2H, m), 4.475(2H, d, J=6Hz), 6.71(1H, s), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.14-7.26(6H, m)。

MS (ESI+) : 505(MH+)。

【 0 1 7 9 】

実施例 8 7

2 - アミノ - N - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アセトアミド塩酸塩

標題化合物 ( 6 2 . 3 m g 、 8 2 . 8 % ) は、実施例 7 4 と同様の方法で、実施例 8 6 で得た 2 - ( { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミノ ) - 2 - オキソエチルカルバミン酸 tert - ブチル から調製した。

1HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.61(2H, s), 3.79(3H, s), 4.345(2H, d, J=6Hz), 7.005(2H, d, J=10Hz), 7.15(1H, s), 7.22-7.32(6H, m), 8.09(2H, br-s), 8.93(1H, br-t, J=6Hz)。

MS (ESI+) : 405.33 (free, MH+)。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 0 】

## 実施例 8 8

N - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アセトアミド

実施例 5 7 で得た 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジルアミン塩酸塩、トリエチルアミンおよびジクロロメタンからなる溶液に、0 で塩化アセチルを滴下した。

室温で 1 時間攪拌した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した ( 3 回 )。併合した有機層を 1 N 塩酸、水および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( 5 0 % 酢酸エチル / n - ヘキサンにて溶出 ) により精製して油を得た。この油を酢酸エチルと n - ヘキサンの混液から 5 0 で結晶化して目標の化合物 ( 5 2 . 2 m g、6 9 . 3 % ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(3H, s), 3.83(3H, s), 4.435(2H, d, J=6Hz), 6.71(1H, s), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.15-7.26(6H, m)。IR (KBr) : 1647cm<sup>-1</sup>。

MS (ESI+) : 412.1(M+Na)。

## 【 0 1 8 1 】

## 実施例 8 9

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホンアミド

標題化合物 ( 7 2 m g、7 0 . 8 % ) は、実施例 7 7 と同様の方法で、2 - ( { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エタナミン塩酸塩から調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.83(2H, t, J=8Hz), 3.26(2H, dt, J=6Hz), 3.75(3H, s), 3.83(3H, s), 5.005(1H, t, J=6Hz), 6.7(1H, s), 6.88(2H, d, J=8Hz), 7.13(4H, s), 7.22(2H, d, J=8Hz), 7.45-7.47(2H, m)。

MS (ESI+) : 528.1 (MNa+)。

## 【 0 1 8 2 】

## 実施例 9 0

N - ( ( 1 R ) - 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } - 1 - メチルエチル ) 尿素

( 1 R ) - 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } - 1 - メチルエタナミン塩酸塩とジクロロメタンとの溶液に、トリエチルアミンおよびイソシアン酸トリメチルシリルを 0 で加えた。

5 時間攪拌した後、混合物に水を加えて反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機層を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて油を得た；これを調製用の薄層クロマトグラフィ ( 1 mm、酢酸エチル ) により精製して油を得た。この油をイソプロピルエーテル、酢酸エチルおよび n - ヘキサンの混液から結晶化して目標の化合物 ( 2 2 . 8 m g、8 8 . 1 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.29(3H, d, J=8Hz), 3.82(3H, s), 3.87-3.94(2H, m), 4.07-4.19(1H, m), 4.51(2H, s), 4.87(1H, d, J=8Hz), 6.67(1H, s), 6.8-6.89(4H, m), 7.12(2H, d, J=8Hz), 7.215(2H, d, J=10Hz)。

MS (ESI+) : 435.3 (MH+), 476.3(MH+MeCN)。

## 【 0 1 8 3 】

## 実施例 9 1

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ] メタンスルホンアミド

標題化合物 ( 1 3 0 m g、7 1 . 8 % ) は、実施例 7 7 と同様の方法で、2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール -

10

20

30

40

50

5 - イル]フェノキシ}エタナミン・二塩酸塩から調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.03(3H, s), 3.555(2H, dt, J=5, 5Hz), 3.94(3H, s), 4.115(2H, t, J=5Hz), 4.785(1H, br-t, J=5Hz), 6.71(1H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.85(2H, d, J=8Hz), 7.16(2H, d, J=8Hz), 7.555(2H, dd, J=8, 2Hz), 8.085(1H, d, J=2Hz)。

MS (ESI+) : 479.1 (M+Na)+。

【 0 1 8 4 】

実施例 9 2

4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]フェノール

4 - メトキシ - 1 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタノイル ) ベンゼン ( 5 . 0 g )、p - ヒドロキシフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3 . 5 9 g ) および酢酸 ( 3 0 m l ) からなる混合物を室温で撹拌した。

1 5 時間撹拌した後、トルエンと水を加えた。水層を分離し、トルエンで 2 回抽出した。併合した有機層を水 ( 2 回 ) および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、目標の化合物 ( 4 . 8 8 g、7 1 . 9 % ) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.80(3H, s), 6.68(1H, s), 6.72(2H, d, J=8.8Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz)。

MS (ESI+) : m/z 357 (M+Na)。

【 0 1 8 5 】

実施例 9 3

2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]フェノキシ}エタノール

実施例 9 2 で得た 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]フェノール ( 5 0 0 m g )、炭酸カリウム ( 1 . 2 4 g )、ヨウ化カリウム ( 1 . 4 9 g ) および 2 - クロロ - 1 - エタノール ( 0 . 6 0 m l ) からなる懸濁液を 8 0 で 5 時間撹拌した。

冷後、反応混合物を水中に注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、目標の化合物 ( 5 4 5 m g、9 6 . 4 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.03(1H, t, J=5.8Hz), 3.81(3H, s), 3.94-4.01(2H, m), 4.09(2H, dd, J=3.5, 4.6Hz), 4.52(3H, s), 6.68(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.9Hz), 6.89(2H, d, J=9Hz), 7.13(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(2H, d, J=9Hz)。

MASS (ESI+) : m/z 401 (M+Na)。

【 0 1 8 6 】

実施例 9 4

{ 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]フェノキシ}アセトニトリル

実施例 9 2 で得られた 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]フェノール ( 2 . 0 g )、炭酸カリウム ( 9 9 2 m g )、ヨウ化カリウム ( 9 9 3 m g )、およびクロロアセトニトリル ( 0 . 5 7 m l ) からなる懸濁液を 8 0 で 4 時間撹拌した。

冷後、反応混合物を水に注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、目標の化合物 ( 1 . 7 5 g、7 8 . 3 % ) を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.81(3H, s), 4.79(2H, s), 6.69(1H, s), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.96(2H, d, J=9Hz), 7.14(2H, d, J=8.8Hz), 7.31(2H, d, J=9Hz)。

MS (APCI+) : m/z 374 (M+1)。

【 0 1 8 7 】

実施例 9 5

10

20

30

40

50

2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチル

標題化合物 ( 4 2 0 m g 、 2 1 % ) は、実施例 7 3 と同様の方法で、実施例 9 2 で得た 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノールから調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.46(9H, s), 3.501-3.58(2H, m), 4.02(2H, t, J=5.1Hz), 4.99(1H, br-s), 6.67(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 7.13(2H, d, J=8.9Hz), 7.23(2H, d, J=9Hz)。

MS (ESI+) : m/z 500 (M+Na)。

【 0 1 8 8 】

実施例 9 6

2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エタナミン塩酸塩

標題化合物 ( 0 . 3 5 g 、 9 6 . 2 % ) は、実施例 7 4 と同様の方法で、実施例 9 5 で得た 2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エチルカルバミン酸 tert - ブチルから調製した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : 3.2-3.5(4H, m), 3.81(3H, s), 4.2-4.35(2H, m), 6.70(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 6.95(2H, d, J=8.6Hz), 7.13(2H, d, J=8.6Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz)。

MS (ESI+) : m/z 378 (M-Cl)。

【 0 1 8 9 】

実施例 9 7

N - ( 2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

実施例 9 6 で得られた 2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エタナミン塩酸塩 ( 1 0 0 m g ) 、 ジクロロメタン ( 5 m l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 1 m l ) からなる溶液に、塩化メタンスルホニル ( 3 8 μ l ) を室温で滴下した。

2 時間攪拌した後、反応混合物をクロロホルムと水に分配した。水層をクロロホルムで抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣を高速薄層クロマトグラフィーにより精製して、目標の化合物 ( 3 5 m g 、 3 1 . 8 % ) を結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.03(3H, s), 3.56(2H, dt, J=5, 5.7Hz), 3.81(3H, s), 4.11(2H, t, J=5Hz), 4.82(1H, t, J=5.7Hz), 6.68(1H, s), 6.85(2H, d, J=7.9Hz), 6.85(2H, d, J=8.7Hz), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.24(2H, d, J=7.9Hz)。

MS (ESI+) : m/z 478 (M+Na)。

【 0 1 9 0 】

実施例 9 8

N - ( 2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

実施例 9 6 で得た 2 - { 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェノキシ } エタナミン塩酸塩 ( 2 0 0 m g ) 、 水 ( 1 0 m l ) およびエタノール ( 5 m l ) からなる溶液に、シアン酸ナトリウム ( 3 1 4 m g ) を室温に加えた。

1 5 時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。併合した有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣を高速薄層クロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 8 : 1 ) によってカラムクロマトグラフを行い、目標の化合物 ( 0 . 1 4 8 g 、 7 2 . 8 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.60(2H, dt, J=5.6, 5.0Hz), 3.81(3H, s), 4.04(2H, t, J=5.0Hz), 4.50(2H, br-s), 5.12(1H, t, J=5.6Hz), 6.68(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.8Hz), 6.85

10

20

30

40

50



(2H, d, J=8.9Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.22(2H, d, J=8.9Hz)。

MS (ESI+) : m/z 443 (M+Na)。

【 0 1 9 1 】

実施例 9 9

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル) - 2 - ヒドロキシアタンスルホンアミド

2 - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオンとアセトニトリルの溶液に、ヒドラジン-水和物を加えた。

6 0 で一夜攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を蒸発させ 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エタナミンを橙色油として得た。

10

【 0 1 9 2 】

この油とトリエチルアミンのクロロホルム溶液に、塩化 2 - ヒドロキシアタンスルホンルを室温に加えた。

1 時間攪拌した後、反応混合物を水とクロロホルムに注入した。水層を分離し、クロロホルムで抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、結晶化し、目標の化合物 ( 2 2 0 m g、7 6 . 1 % ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.875(2H, t, J=7Hz), 2.91-3.19(2H, m), 3.395(2H, dt, J=6Hz), 3.83(3H, s), 3.985(2H, t, J=5Hz), 4.44(1H, br-t, J=6Hz), 6.7(1H, s), 6.765(1H, t, J=55Hz), 6.875(2H, d, J=10Hz), 7.12(6H, s)。

20

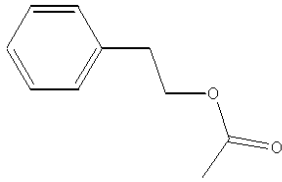
MS (ESI+) : 452.19(MH+)。

【 0 1 9 3 】

製造例 1

【 0 1 9 4 】

【 化 4 】



I

30

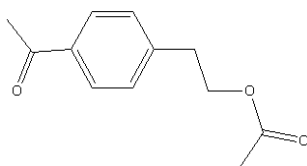
【 0 1 9 5 】

A 1 C 1 3 ( 4 5 . 9 g ) の懸濁液に塩化アセチル ( 1 3 . 4 m l ) を滴下し ( 約 5 )、次いで上記の I ( 2 5 . 7 g ) を氷冷下 ( 5 ~ 1 0 ) に添加した。反応混合物を 8 時間攪拌した後、氷水に注入した。有機層を分離し、水 ( 2 回 )、1 N - H C l、飽和 N a H C O 3 および食塩水で洗い、M g S O 4 で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて粗製産物を得た。この産物を減圧蒸留し、以下の化合物 ( P 0 0 0 1 ) 1 0 5 . 8 g ( 8 4 % ) を得た。

40

【 0 1 9 6 】

【 化 5 】



( P 0 0 0 1 )

【 0 1 9 7 】

T L C チェック : ニンヒドリン / U V

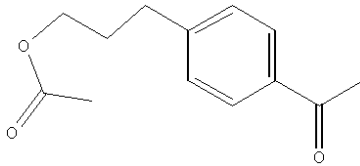
50

b.p. 1> 91-117 /0.7mmHg. E111271-1 12.6g  
 2> 117 /0.7mmHg. E111271-2 105.8g

製造例 2

【0198】

【化6】



(P0002)

【0199】

上記化合物 P0002 を P0001 と同様の方法で製造した。

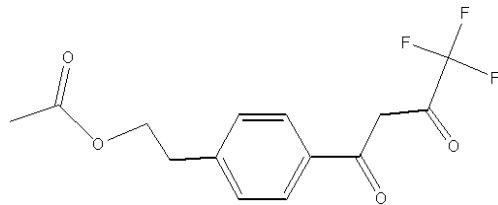
Mass (API-ES ポジティブ) : 243 (M+Na)+

200MHz 1H NMR (CDCl3, d) : 1.91-2.05(2H, m), 2.06(3H, s), 2.59(3H, s), 2.76(2H, t, J=7.7 Hz), 4.09(2H, t, J=6.5 Hz), 7.28(2H, d, J=8.2 Hz), 7.90(2H, d, J=8.2 Hz)

製造例 3

【0200】

【化7】



(P0003)

【0201】

DMF 10 ml 中、化合物 P0001 (2 g) およびトリフルオロ酢酸エチル 2.6 ml の溶液に、60%水素化ナトリウム (4.27 mg) を氷浴冷却下で分割 (3回に分け) 添加した。反応混合物を同温度で45分間攪拌した。次いで、氷浴を水浴に取り替えた。反応混合物の温度を24.5 に上昇させ、次いでゆっくりと1時間を要して22 に低下させた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、12 ml の1M-HClと氷40 ml の混合物に注入した。全混合物をAcOEt 20 ml で抽出した。有機層を30 ml のH2O、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりトルエンを溶出液として精製した。得られた結晶を冷却n-ヘキサン10 ml と石油エーテル5 ml で傾斜法により洗浄し、化合物 P0003 を白色結晶として得た。

mp. 87-88

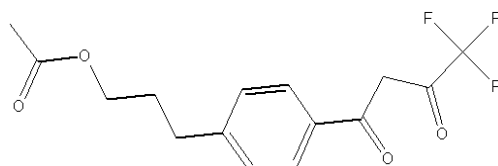
Mass (API-ES ネガティブ) : 301(M-H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.00(2H, t, J=6.7 Hz), 4.27(2H, t, J=6.7 Hz), 6.99(1H, s), 7.48(2H, d, J=8.3 Hz), 8.08(2H, d, J=8.3 Hz)

製造例 4

【0202】

【化8】



10

20

30

40

50

( P 0 0 0 4 )

【 0 2 0 3 】

P 0 0 0 4 は製造例 3 に示した P 0 0 0 3 と同様の方法で製造した。

Mass (API-ES ネガティブ) : 315 (M-H)+。

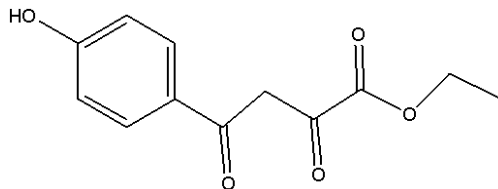
NMR JA24.112

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.92-2.06(2H, m), 2.06(3H, s), 2.74-2.82(2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.55(1H, s), 7.33(2H, d, J=8.3 Hz), 7.89(2H, d, J=8.3 Hz)

製造例 5

【 0 2 0 4 】

【 化 9 】



10

( P 0 0 0 5 )

【 0 2 0 5 】

P 0 0 0 5 は製造例 3 に示した P 0 0 0 3 と同様の方法で製造した。

黄色結晶

Mass (API-ES ポジティブ) : 259 (M+Na)+。

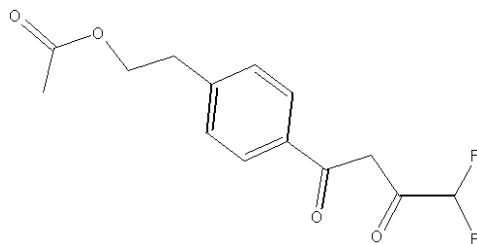
20

400MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.41(3H, t, J=7.1 Hz), 4.40(2H, q, J=7.1 Hz), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 7.02(1H, s), 7.96(2H, d, J=8.9 Hz)

製造例 6

【 0 2 0 6 】

【 化 1 0 】



30

( P 0 0 0 6 )

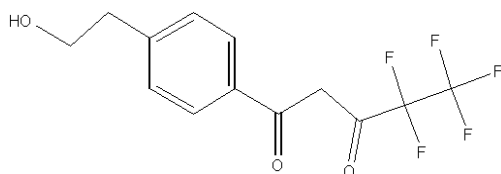
【 0 2 0 7 】

P 0 0 0 6 は P 0 0 0 3 と同様の方法に従い入手した。(製造例 3)

製造例 7

【 0 2 0 8 】

【 化 1 1 】



40

( P 0 0 0 7 )

【 0 2 0 9 】

P 0 0 0 1 ( 1 g ) とペンタフルオロプロピオン酸エチル ( 0 . 9 3 m l ) との溶液に氷浴冷却下、60%水素化ナトリウム ( 2 3 3 m g ) を 3 回に分けて添加した。反応混合物を水浴で冷やしながらか 2 4 ~ 2 7 で数時間攪拌し、次いで、氷と 1 M - H C l ( 5 0 m l ) の混合物に注入した。全混合物を A c O E t で 2 回抽出した。併合した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して P 0 0 0 7 (

50

1.94 g) を油として得た。

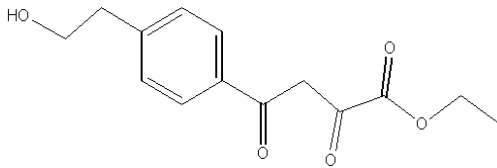
Mass (API-ES negative) : 309 (M-H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 2.90-3.05(2H, m), 3.85-4.00(2H, m), 6.62(1H, s), 7.39(2H, d, J=8.3 Hz), 7.92(2H, d, J=8.3 Hz)

製造例 8

【0210】

【化12】



10

(P0008)

【0211】

P0001 (4.00 g)、シュウ酸ジエチル 5.95 g および DMF 12 ml からなる溶液に、20% ナトリウムエトキシド / EtOH (18 ml) 溶液を 4 ~ 6 で滴下した。同温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を氷水 (100 ml) と濃 HCl (5 ml) の混合物に注入し、AcOEt で抽出した。有機層を 1M-HCl、H<sub>2</sub>O、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、活性炭で処理し、次いで SiO<sub>2</sub> (20 ml) パッドで濾過した。パッドを AcOEt で洗った。濾液と併合した 20

洗浄液を減圧濃縮し、P0008 (6.05 g) を油として得た。

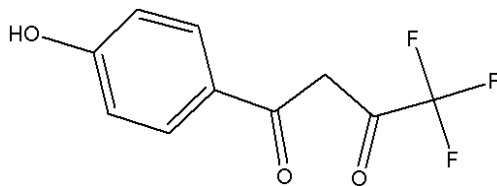
Mass (API-ES positive) : 287(M+Na)+。 (API-ES negative) 263(M-H)+。

200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.96(2H, t, J=6.5 Hz), 3.93(2H, t, J=6.5 Hz), 4.40(2H, q, J=7.1Hz), 7.06(1H, s), 7.38(2H, d, J=8.3 Hz), 7.96(2H, d, J=8.3Hz)。

製造例 9

【0212】

【化13】



30

(P0009)

【0213】

4-ヒドロキシベンゾフェノン (160 g)、トリフルオロ酢酸エチル (182 ml)、エタノール (11 ml) および N,N-ジメチルホルムアミド (670 ml) からなる溶液に、0 ~ 35 で 15 分を要して水素化ナトリウム (鉱油懸濁液、103 g) を分割添加した。この混合物を室温で 2 時間、次いで、35 ~ 40 で 3 時間攪拌した。この混合物を氷と濃塩酸 (320 ml) の混合物 (水層合計 4 L) およびジイソプロピルエーテル (2 L) に注入した。水層を分離し、ジイソプロピルエーテル (500 ml x 2) で抽出した。併合した有機層を水 (500 ml x 4) および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させて 415 g の固体を得た。この固体を 65 でジイソプロピルエーテル (200 ml) で溶解した。この溶液を室温攪拌下にヘキサン (1.5 L) に滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、懸濁液を濾過し、減圧乾燥して固体を得た (第一収量 : 109.53 g、40%)。母液を蒸発させ、同様にジイソプロピルエーテル (20 ml) とヘキサン (250 ml) で処理し、第二収量を得た (71.11 g、26%)。P0009 (第一および第二収率合計 : 66.2%)。 40

NMR(CDCl<sub>3</sub>) ; 5.65(1H, brs), 6.50(1H, s), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.91(2H, d, J=8.8 Hz)。

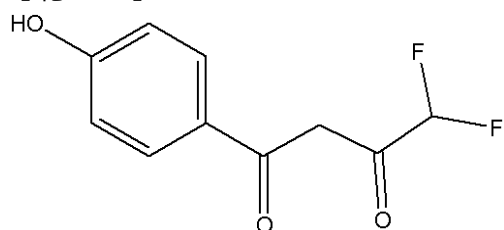
50

MS(ESI+), 255.1(M+Na)+。

製造例 10

【0214】

【化14】



(P0010)

【0215】

本化合物はP0009(S0203744)と同様の方法に従い、粉末(56.195g、102%)として得た。

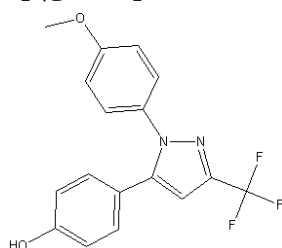
NMR(CDC13); 6.01(1H, t, J=54 Hz), 6.49(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 7.90(2H, d, J=8.8 Hz)。

MS(ESI-), 213.3(M-H)+

製造例 11

【0216】

【化15】



(P0011)

【0217】

P0009(100g)、4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(82.4g)、酢酸ナトリウム(42.6g)および酢酸(550ml)からなる混合物を70℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を水(4L)に注ぎ、室温で1時間攪拌した。沈殿を濾取し、水(250ml×3)およびHex(500ml×2)で洗い、室温で一夜乾燥して粉末(157.86g)を得た。この粉末を酢酸エチルとヘキサンからの再結晶により精製して、P0011を121.34g(77%)の粉末として得た。

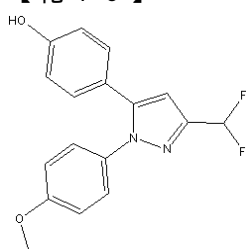
NMR(CDC13); 3.82(3H, s), 5.08(1H, brs), 6.67(1H, s), 6.77(2H, d, J=8.6 Hz), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.09(2H, d, J=8.6 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+); 357.1(M+Na)+。

製造例 12

【0218】

【化16】



(P0012)

【0219】

10

20

30

40

50

本化合物は P 0 0 1 1 と同様の方法に従い、固体 ( 3 . 2 0 2 8 g 、 7 2 % ) として得た。

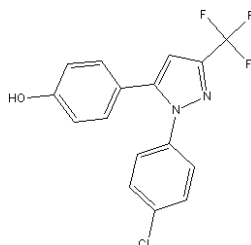
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 3.88(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.6 Hz), 6.82(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.6 Hz), 7.10(2H, d, J=8.6 Hz), 7.09(1H, t, J=55 Hz), 7.68(1H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 8.12(1H, d, J=2.7 Hz)。

MS(ESI+); 316.1(M-H)<sup>+</sup>, 633.3(2M-H)。

製造例 1 3

【 0 2 2 0 】

【 化 1 7 】



10

( P 0 0 1 3 )

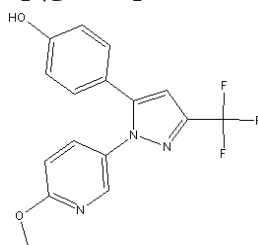
【 0 2 2 1 】

本化合物は P 0 0 1 1 と同様の方法に従い取得した。

製造例 1 4

【 0 2 2 2 】

【 化 1 8 】



20

( P 0 0 1 4 )

【 0 2 2 3 】

4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3 . 4 3 g ) と水 ( 7 . 7 m l ) との溶液に、P 0 0 0 9 の酢酸 ( 5 0 m l ) 溶液を加えた。次いで、この混合物を室温で一夜放置した。混合物を水 ( 5 0 0 m l ) に注ぎ込み、室温で 1 時間攪拌した。沈殿を濾取し、水洗 ( 1 0 0 m l ) し、室温で乾燥して、P 0 0 1 4 を褐色固体 ( 3 . 2 6 g 、 9 0 % ) として得た。

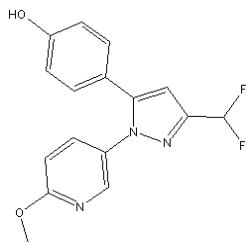
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 3.88(3H, s), 6.75(2H, d, J=8.6 Hz), 6.92(1H, d, J=8.5 Hz), 7.06-7.15(3H, m), 7.73(1H, dd, J=8.5, 2.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.8 Hz), 9.86(1H, s, OH)。

MS(ESI-); 334.1(M-H)<sup>+</sup>, 669.2(2M-1)<sup>+</sup>。

製造例 1 5

【 0 2 2 4 】

【 化 1 9 】



40

( P 0 0 1 5 )

50

## 【 0 2 2 5 】

本化合物は P 0 0 1 4 と同様の方法に従い、淡褐色粉末 ( 1 3 . 5 8 g 、 9 1 . 7 % ) と  
して得た。

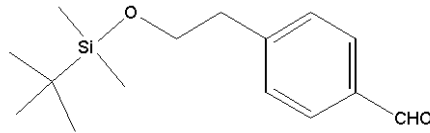
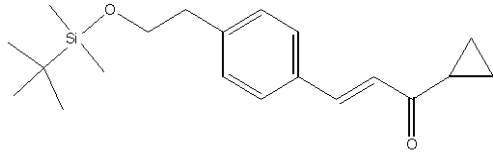
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) ; 3.94(3H, s), 6.67(1H, s), 6.75(1H, t, J=55 Hz), 6.73-6.80(3H, m),  
7.09(2H, d, J=8.6 Hz), 7.57(1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 8.07(1H, d, J=2.6 Hz)。

MS(ESI-) ; 316.1(M-H), 633.3(2M-H)。

## 製造例 1 6

## 【 0 2 2 6 】

## 【 化 2 0 】



10

( P 0 0 1 6 )

( P 0 0 1 6 - 1 )

## 【 0 2 2 7 】

P 0 0 1 6 - 1 1 . 3 1 g ( W O 9 4 2 7 9 7 3 に報告あり ) と E t O H 5 m l との溶  
液に、1 M - N a O H 1 m l を加え、この混合物を外気温で一晩攪拌した。混合物を A c  
O E t と H 2 O に分配した。有機層を H 2 O および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫  
酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー  
により、A c O E t / n - ヘキサンで溶出して精製し、P 0 0 1 6 ( 9 0 0 m g ) を油と  
して得た。

20

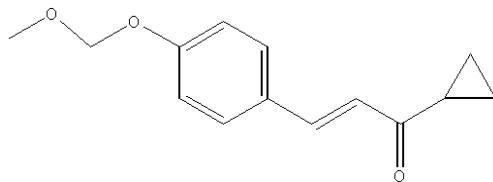
Mass (ESI+) : 331 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : -0.05(6H, s), 0.82(9H, s), 0.94(4H, d, J=6.0 Hz), 2  
.38-2.52(1H, m), 2.78(2H, t, J=6.6 Hz), 3.79(2H, t, J=6.6 Hz), 7.01(1H, d, J=16.  
2 Hz), 7.29(2H, d, J=8.1 Hz), 7.65(2H, d, J=8.1 Hz), 7.65(1H, d, J=16.2 Hz)。

## 製造例 1 7

## 【 0 2 2 8 】

## 【 化 2 1 】



30

( P 0 0 1 7 )

## 【 0 2 2 9 】

P 0 0 1 6 と同様の方法で P 0 0 1 7 ( 6 . 4 1 g ) を得た。

Mass (API-ES positive) : 255 (M+Na)+

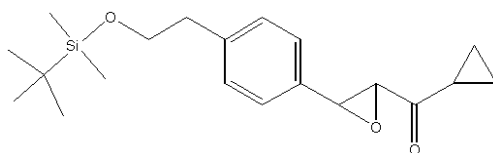
200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 0.90-1.01(2H, m), 1.11-1.20(2H, m), 2.22(1H, m), 3.49  
(3H, s), 5.21(2H, s), 6.78(1H, d, J=16.0 Hz), 7.05(2H, d, J=8.7 Hz), 7.52(2H, d,  
J=8.7 Hz), 7.58(1H, d, J=16.0 Hz)

40

## 製造例 1 8

## 【 0 2 3 0 】

## 【 化 2 2 】



50

( P 0 0 1 8 )

【 0 2 3 1 】

EtOH : アセトン ( 3 : 1 ) 中、P 0 0 1 6 ( 1 . 0 3 g ) の 0 . 2 5 M 溶液に、3 0 % H 2 O 2 ( 0 . 6 4 m l ) および 3 M - N a O H ( 0 . 6 4 m l ) を加えた。混合物を外気温で一晩攪拌した。この混合物を減圧濃縮し、AcOEt と H 2 O に分配した。有機層を H 2 O と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して P 0 0 1 8 ( 7 9 2 m g ) を油として得た。

Mass (ESI+) : 347 (M+H)+

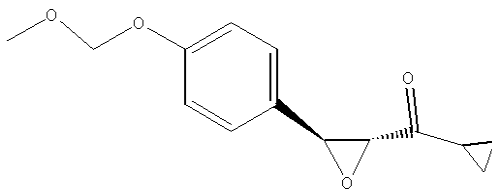
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : -0.05(6H, s), 0.82(9H, s), 0.92-1.04(4H, m), 2.24(1H, m), 2.75(2H, t, J=6.7 Hz), 3.76(2H, t, J=6.7 Hz), 3.86(1H, d, J=1.9 Hz), 4.19 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.24(2H, d, J=8.4 Hz), 7.30(2H, d, J=8.4 Hz)

10

製造例 1 9

【 0 2 3 2 】

【 化 2 3 】



( P 0 0 1 9 )

20

【 0 2 3 3 】

P 0 0 1 8 と同様の方法で P 0 0 1 7 1 . 0 g から P 0 0 1 9 1 . 0 8 2 g を得た。

Mass (API-ES positive) : 271(M+Na)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 0.90-1.04(4H, m), 2.24(1H, m), 3.37(3H, s), 3.88(1H, d, J=1.9 Hz), 4.17(1H, d, J=1.9 Hz), 5.20(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.7 Hz), 7.32(2H, d, J=8.7 Hz)

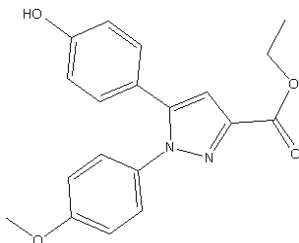
200MHz 1H NMR (CDCl3, d) : 0.90-1.07(2H, m), 1.12-1.26(2H, m), 2.18(1H, m), 3.48(3H, s), 3.58(1H, d, J=1.9 Hz), 4.05(1H, d, J=1.9 Hz), 5.18(2H, s), 7.04(2H, d, J=8.7 Hz), 7.23(2H, d, J=8.7 Hz)

製造例 2 0

30

【 0 2 3 4 】

【 化 2 4 】



( P 0 0 2 0 )

40

【 0 2 3 5 】

P 0 0 0 5 1 7 . 0 0 g を 7 0 に加温した EtOH 6 8 m l と AcOH 1 7 0 m l に溶解した。この溶液に P 0 0 0 5 を加え、H 2 O 2 0 m l に一度に懸濁した。この混合物を 7 0 で 1 . 5 時間攪拌し、氷 5 0 0 m l と濃 HCl 1 0 m l の混合物に注入した。ジイソプロピルエーテル 1 0 0 m l を加え、混合物を外気温で 2 0 分間攪拌した。沈殿を集め、1 M - HCl、H 2 O、およびジイソプロピルエーテルで順次洗浄した。これを一夜風乾し、P 0 0 2 0 ( 2 1 . 2 8 g ) を淡黄色粉末として得た。

Mass (ESI+) : 339 (M+H)+

400MHz 1H NMR (CDCl3, d) : 1.41(3H, t, J=7.1 Hz), 3.82(3H, s), 4.44(2H, q, J=7.1 Hz), 6.76(2H, d, J=8.7 Hz), 6.85(2H, d, J=9.0 Hz), 6.96(1H, s), 7.08(2H, d, J=8

50

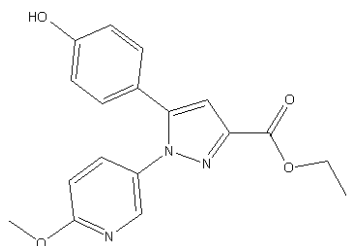


.7 Hz), 7.24(2H, d, J=9.0 Hz)

製造例 2 1

【 0 2 3 6 】

【 化 2 5 】



( P 0 0 2 1 )

【 0 2 3 7 】

P 0 0 2 0 と同様の方法で P 0 0 0 5 から P 0 0 2 1 を調製した。

白色粉末

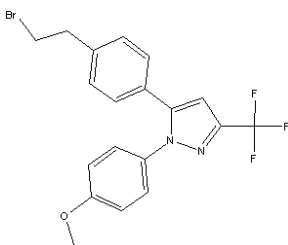
Mass (ESI+) : 340 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 3.88(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 6.74(2H, d, J=8.6 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.00(1H, s), 7.09(2H, d, J=8.6 Hz), 7.71(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.13(1H, d, J=2.7 Hz), 9.82(1H, s)

製造例 2 2

【 0 2 3 8 】

【 化 2 6 】



( P 0 0 2 2 )

【 0 2 3 9 】

T H F 5 m l 中、E 0 1 1 8 5 2 1 . 8 m g および四臭化炭素 1 . 1 5 g からなる溶液に、トリフェニルホスフィン 8 3 1 m g と T H F 5 m l との溶液を外気温で滴下した。反応混合物を外気温で 1 時間攪拌した。四臭化炭素 5 7 3 m g とトリフェニルホスフィン 4 1 5 m g を一度に加え、さらに 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、T H F で洗った。濾液と併合した洗浄液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、A c O E t / n - ヘキサン = 5 %、次いで 2 5 % で溶出して精製し、P 0 0 2 2 6 4 7 . 2 m g を淡黄色ワックスとして得た。

mp. 60-70

Mass (API-ES ポジティブ) : 425, 427 (M+H)+ , 447, 449 (M+Na)+

200MHz 1H NMR (CDCl3, d) : 3.12-3.19(2H, m), 3.52-3.60(2H, m), 3.82(3H, s), 6.72(1H, s), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.16-7.30(6H, m)

製造例 2 3

【 0 2 4 0 】

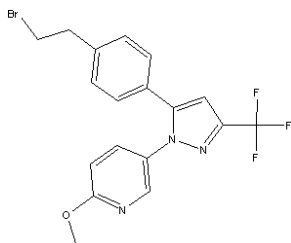
10

20

30

40

## 【化27】



( P 0 0 2 3 )

## 【0241】

10

P 0 0 2 3 は P 0 0 2 2 と同様の方法で調製した。

無色油

Mass (API-ES ポジティブ) : 448,450 (M+Na)+

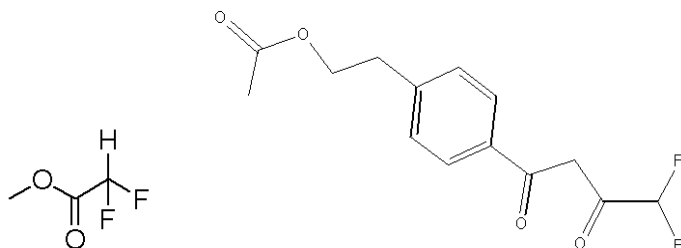
400MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.14(2H, t, J=7.2 Hz), 3.74(2H, t, J=7.2 Hz), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.20(1H, s), 7.27(2H, d, J=8.4 Hz), 7.32(2H, d, J=8.4 Hz), 7.76(1H, dd, J=2.7,8.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

製造例 2 4

## 【0242】

## 【化28】

20



( P 0 0 2 4 - 0 ) ( P 0 0 2 4 )

## 【0243】

30

DMF (200 ml) 中、P 0 0 0 1 (20.0 g) と P 0 0 2 4 - 0 (53.4 g) との溶液に、氷冷下、NaH (4.27 g) を分割添加した。反応混合物を室温まで加温し、その温度を 40 未満に維持した。5 時間攪拌した後、反応混合物を氷冷希釈 HCl に注入し、酢酸エチルで 2 回抽出した。併合した有機層を水 (2 回) と食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル (500 ml、Hex : EtOAc) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、12.12 g の P 0 0 2 4 を結晶として得た。

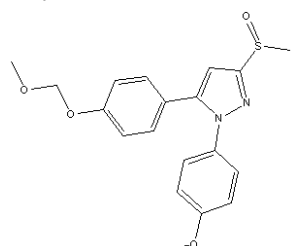
mp: 52.6-53.6

実施例 1 0 0

40

## 【0244】

## 【化29】



( E 0 1 0 0 )

50

## 【0245】

4 - ヒドロキシベンゾフェノン (4.16 g)、クロロメチルメチルエーテル (2.46 g) および N, N - ジメチルアセトアミド (15 ml) からなる溶液に、水素化ナトリウム (鉍油懸濁液 (60%)、1.22 g) を 0 で 15 分を要して分割添加した。この混合物を外気温で 30 分間攪拌した。反応混合物に、2 - プロパノール (0.5 ml)、二硫化炭素 (2.56 g) を添加し、さらに水素化ナトリウム (鉍油懸濁液 (60%)、2.50 g) を分割して 25 で 15 分を要して添加した。混合物を外気温で 1.5 時間攪拌し、トルエン (20 ml) で希釈し、氷と濃塩酸 (8 ml) の混合物 (水層合計 68 ml) に注いだ。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。得られた残渣と炭酸水素ナトリウム (13 g)、酢酸エチル (30 ml) および水 (20 ml) の混合物に、ヨウ素 (3.88 g)、ヨウ化ナトリウム (8.0 g) および水からなる溶液を 0 で分割添加した。この混合物に窒素気流下 0 で 4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (3.80 g) を分割添加した。混合物を外気温で 3 時間攪拌し、有機層を分離し、水と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣と酢酸エチル (30 ml) との溶液に、ヨウ化メチル (4.0 ml) とトリエチルアミン (10 ml) を 0 で加えた。混合物を外気温で 30 分間攪拌し、水と炭酸カリウム水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲル (80 g) のカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt / トルエン (1 : 20) の混合物で溶出して、7.56 g の 5 - [4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾールを得た。

10

20

## 【0246】

メチルスルフィド (7.56 g) とジクロロメタン (30 ml) との溶液に、m - クロロ過安息香酸 (80%、4.4 g) とジクロロメタン (15 ml) との溶液を 0 で添加し、この混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を炭酸カリウム水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲル (80 g) のカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して精製し、5.43 g の 5 - [4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (メチルスルフィニル) - 1H - ピラゾール (E0100) を得た。

mp. 136.9-137.3

Mass; 373(M+1)

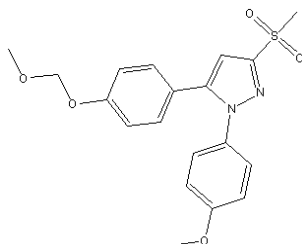
IR(KBr); 1054cm<sup>-1</sup>

NMR(CDC13, ) ; 3.00(H, s), 3.48(H, s), 3.83(H, s), 5.17(H, s), 6.88(H, d, J=9.0 Hz), 6.92(H, s), 6.97(H, d, J=8.8 Hz), 7.14(H, d, J=8.8 Hz), 7.22(H, d, J=9.0 Hz)

実施例 101

## 【0247】

## 【化30】



40

(E0101)

## 【0248】

ジクロロメタン (20 ml) 中、5 - [4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (メチルスルフィニル) - 1H - ピラゾール (7.56 g) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (60%、3.76 g) を 0 で加え、その混合物を 0 で 3 時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、

50

蒸発させた。残渣をトルエンで再結晶して精製し、5.07gの5-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-3-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール(E0101)を得た。

mp.128.0-128.1

Mass;389(M+1)

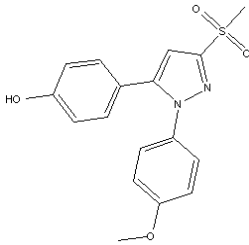
IR(KBr);1300cm<sup>-1</sup>

NMR(CDC13, ); 3.29(3H, s), 3.48(3H, s), 3.83(3H, s), 5.17(2H, s), 6.88(2H, d, J=9.0 Hz), 6.93(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24(2H, d, J=9.0 Hz)

製造例 2 5

【0249】

【化31】



(P0024)

【0250】

5-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-3-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール(0.93g)およびテトラヒドロフラン(10ml)とイソプロピルアルコール(5ml)との混液からなる溶液に、塩化水素水溶液(20%、8ml)を外気温で加えた。この溶液を3時間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて、0.82gの4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール(P0025)を得た。

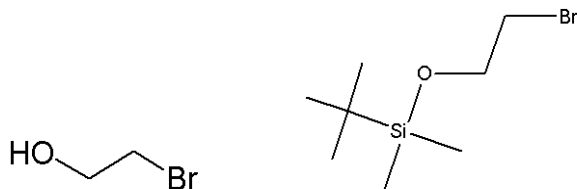
Mass;345(M+1)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ); 3.32(3H, s), 3.79(3H, s), 6.73(2H, d, J=8.6 Hz), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.05(1H, s), 7.08(2H, d, J=8.6 Hz), 7.27(2H, d, J=8.9 Hz), 9.84(1H, s)

製造例 2 6

【0251】

【化32】



(P0026-0) (P0026)

【0252】

DMF(40ml)中、P0026-0(5.0g)とイミダゾール(3.3g)の溶液に、TBDMS-Cl(6.69g)を室温で分割添加した。一夜攪拌後、水とヘキサンを加えた。水層を分離し、ヘキサンで2回抽出した。併合した有機層を水(2回)および食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて9.49g(98.3%)のP0026を得た。

IR(film): 2952.5, 2935.1, 1467.6, 1255.4, 1124.3, 1097.3, 838.9, 777.2 cm<sup>-1</sup>.

製造例 2 7

【0253】

10

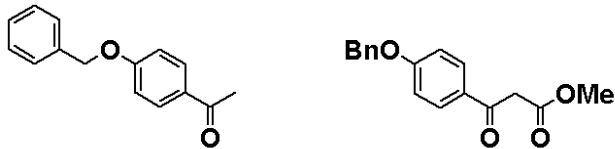
20

30

40

50

## 【化33】



( P 0 0 2 7 - 0 ) ( P 0 0 2 7 )

## 【0254】

DMF中、P0027-0(10g)と炭酸ジメチル 5.97gの溶液に、ナトリウムメトキシド 4.77gを加えた。混合物を外気温で2時間攪拌した。混合物を8mlの濃HClを含む水に注ぎ、AcOEtで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、橙色の固体を得た。これをMeOHから再結晶し、P0027を白色結晶として得た。

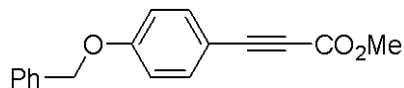
NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.75(3H, s), 3.96(2H, s), 5.14(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.9 Hz), 7.34-7.45(5H, m), 7.93(2H, d, J=8.9 Hz)

Mass ESI 285(M+H)<sup>+</sup> (file platform 7366-1)

## 製造例28

## 【0255】

## 【化34】



( P 0 0 2 8 )

## 【0256】

トリフェニルホスフィンオキシド 294mgと1,2-ジクロロエタン 3mlとの溶液に、氷浴冷却下に無水トリフルオロメタンスルホン酸 198mgを滴下した。混合物は白色の沈殿が現れるまで、同温度で15分間攪拌した。この混合物に、1,2-ジクロロエタン 2ml中のP0027(300mg)を滴下し、次いで、Et<sub>3</sub>N 214mgを加えた。混合物を2時間還流した。混合物を外気温に放冷し、H<sub>2</sub>O、飽和aq. NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=5%および10%で溶出して精製した。残渣をIPEから結晶化してP0028(166mg)を白色粉末として得た。

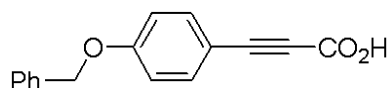
Mass (ESI<sup>+</sup>): 289 (M+Na)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3.76(3H, s), 5.18(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.48(5H, m), 7.62(2H, d, J=8.8 Hz)

## 製造例29

## 【0257】

## 【化35】



( P 0 0 2 9 )

## 【0258】

固体KOH 124mgをEtOH 5mlに50℃で溶かした。この溶液にP0028(196mg)を加えた。同温度で2時間攪拌した後、反応混合物を外気温に放冷した。混合物を1M-HClとCHCl<sub>3</sub>に分配した。水層をCHCl<sub>3</sub>で再抽出した。併合した有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧蒸発させた。残留結晶を集め、IPEで洗い、P0029の第一収量(87mg)を白色粉末として得た。母液を減圧濃縮し、残留結晶を集め、n-ヘキサンで洗って、P0029の第二収量(39mg)を淡赤色粉末として得

10

20

30

40

50

た。

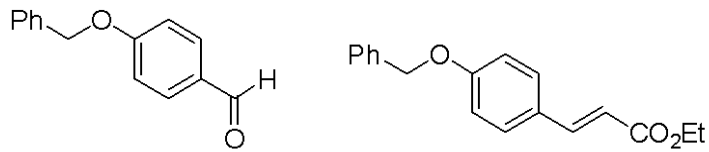
Mass (ESI-) : 251 (M-H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 5.10(3H, s), 6.97(2H, d, J=8.9 Hz), 7.34-7.43(5H, m), 7.56(2H, d, J=8.9 Hz)

製造例 3 0

【 0 2 5 9 】

【 化 3 6 】



10

( P 0 0 3 0 - 0 ) ( P 0 0 3 0 )

【 0 2 6 0 】

DMF ( 2 0 m l ) 中、P 0 0 3 0 - 0 ( 2 g ) とホスホノ酢酸トリエチル 2.32 g の溶液に、氷浴冷却下、60% NaH 490 mg を 2 回に分けて加えた。混合物を同温度で 1 時間攪拌し、次いで、NH<sub>4</sub>Cl を含む氷水に注入した。混合物をしばらく攪拌し、白色沈殿を集め、水および 10% 水性 IPA で洗い、P 0 0 3 0 を得た。

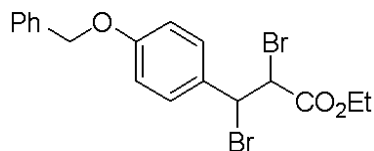
200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.2 Hz), 4.25(2H, q, J=7.2 Hz), 5.10(2H, s), 6.31(1H, d, J=16.0 Hz), 6.97(2H, d, J=8.7 Hz), 7.32-7.50(7H, m), 7.64(1H, d, J=16.0 Hz)

20

製造例 3 1

【 0 2 6 1 】

【 化 3 7 】



( P 0 0 3 1 )

30

【 0 2 6 2 】

P 0 0 3 0 ( 2.79 g ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 28 ml との溶液に、氷浴冷却下、臭素 1.66 g を滴下した。混合物を同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液に注ぎ、分配した。有機層を飽和 aq. NaHCO<sub>3</sub>、飽和 aq. NaCl で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残留結晶を集め、n-ヘキサンで洗い、P 0 0 3 1 ( 3.07 g ) を淡黄色粉末として得た。

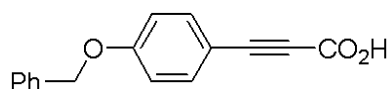
200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.38(3H, t, J=7.2 Hz), 4.35(2H, q, J=7.2 Hz), 4.81(1H, d, J=11.8 Hz), 5.07(2H, s), 5.35(1H, d, J=11.8 Hz), 6.98(2H, d, J=8.7 Hz), 7.34(2H, d, J=8.7 Hz), 7.32-7.45(5H, m)

製造例 3 2

40

【 0 2 6 3 】

【 化 3 8 】



( P 0 0 3 2 )

【 0 2 6 4 】

85% 固体 KOH 1.73 g を 95% 水性 EtOH 20 ml に 50 で溶解させた。P 0 0 3 1 ( 3.05 g ) を一度に加え、混合物を 9 時間還流した。この混合物に 95% 水性 EtOH 10 ml に溶かした 85% KOH 0.32 g の溶液を加え、5 時間還

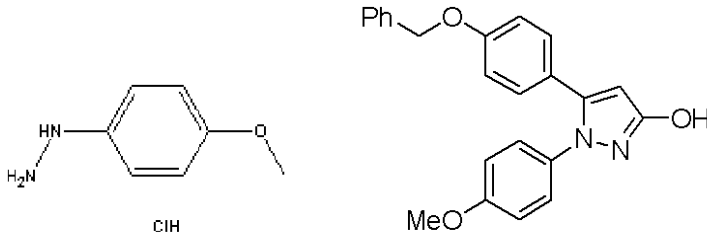
50

流した。混合物を氷浴で冷却し、沈殿を集め、EtOHで洗った。結晶をAcOEtおよびH<sub>2</sub>Oに懸濁させ、氷浴で冷却し、3M-HClと1M-HClにより酸性とした。混合物を分配し、有機層をH<sub>2</sub>Oで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、減圧濃縮した。残留固体を集め、IPE/n-ヘキサンで洗い、P0032(0.67g)を白色粉末として得た。  
200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 5.10(3H, s), 6.97(2H, d, J=8.9 Hz), 7.34-7.43(5H, m), 7.56(2H, d, J=8.9 Hz)

## 実施例 102

【0265】

【化39】



10

(E0102-0) (E0102)

【0266】

N-メチルピロリドン 1ml中、P0032(99.9mg)とHOBt 64.2mgの溶液に、WSCD・HCl 91.1mgを加え、混合物を外気温で20分間搅拌した。別のフラスコにて、N-メチルピロリドン 1ml中、E0102-0(83.0mg)の懸濁液にジイソプロピルエチルアミン(76.8mg)を加え、すべてのE0102-0が溶解するまで外気温で搅拌した。このE0102-0の溶液を反応フラスコに加え、混合物を外気温で1時間搅拌した。混合物をAcOEtとH<sub>2</sub>Oに分配し、飽和aq. NaHCO<sub>3</sub>、飽和aq. NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3mlに溶かし、外気温で24時間搅拌した。混合物を減圧濃縮した。残留結晶を熱AcOEtに懸濁し、搅拌しながら冷却し、これを集めてAcOEtで洗い、E0102(90.9mg)を白色粉末として得た。

20

Mass (ESI+) : 373 (M+H)+

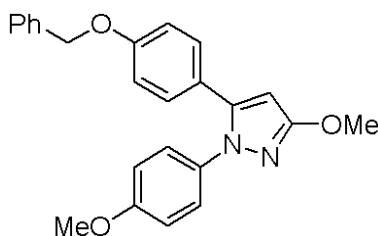
30

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.75(3H, s), 5.08(2H, s), 5.81(1H, s), 6.90(2H, d, J=9.0 Hz), 6.96(2H, d, J=9.0 Hz), 7.10(2H, d, J=9.0 Hz), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 7.32-7.47(5H, m), 10.00(1H, s)

## 実施例 103

【0267】

【化40】



40

(E0103)

【0268】

DMSO 0.5ml中、E0102(20.9mg)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 23.3mgの懸濁液に、硫酸ジメチル 10.6mgを加え、混合物を外気温で1時間搅拌した。混合物をAcOEtとH<sub>2</sub>Oに分配し、有機層を飽和aq. NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層クロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン = 25%で展開精製した。得られる結晶をIPEから結晶化し、E0103(12

50

. 0 m g ) を白色結晶として得た。

Mass (ESI+) : 387 (M+H)+

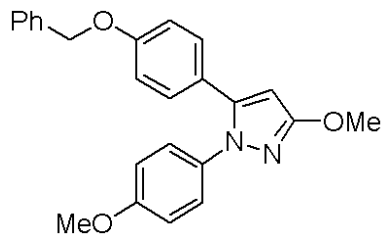
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.76(3H, s), 3.83(3H, s), 5.08(2H, s), 6.04(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.97(2H, d, J=9.0 Hz), 7.11-7.17(4H, m), 7.30-7.50(5H, m)

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.80(3H, s), 3.97(3H, s), 5.04(2H, s), 5.88(1H, s), 6.82(2H, d, J=9.0 Hz), 6.88(2H, d, J=8.9 Hz), 7.11-7.21(4H, m), 7.34-7.43(5H, m)

実施例 104

【0269】

【化41】



(E0104)

【0270】

DMF(6ml)中、E0102(818mg)とK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 911mgの懸濁液に、炭酸ジメチル(0.56ml)を加えた。混合物を120℃で2時間攪拌した。追加の炭酸ジメチル 1mlを加え、120℃で8時間攪拌した。混合物をAcOEtとH<sub>2</sub>Oに分配し、水層をAcOEtで再抽出した。併合した有機層を飽和aq.NaClで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン = 30%で溶出して精製した。残渣をAcOEt 2.5mlとn-ヘキサン 5mlから結晶化し、E0104(583mg)を白色結晶として得た。

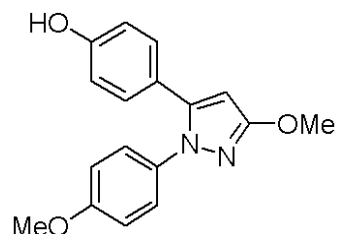
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.76(3H, s), 3.83(3H, s), 5.08(2H, s), 6.04(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.97(2H, d, J=9.0 Hz), 7.11-7.17(4H, m), 7.30-7.50(5H, m)

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.80(3H, s), 3.97(3H, s), 5.04(2H, s), 5.88(1H, s), 6.82(2H, d, J=9.0 Hz), 6.88(2H, d, J=8.9 Hz), 7.11-7.21(4H, m), 7.34-7.43(5H, m)

製造例 33

【0271】

【化42】



(P0033)

【0272】

AcOEt 2mlおよびMeOH 2ml中、10%Pd-C(50%湿潤、50mg)およびE0104(261mg)の混合物を、1気圧のH<sub>2</sub>下に外気温で1日水素化した。追加の10%Pd-C(50%湿潤、50mg)を加え、3.5気圧のH<sub>2</sub>下に外気温で3時間水素化した。触媒を濾去し、濾液と併合した洗浄液を減圧濃縮した。残渣をAcOEtに溶かし、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をAcOEt-n-ヘキサンから結晶化し、P0033(146mg)を白色粉末として得た。

10

20

30

40

50



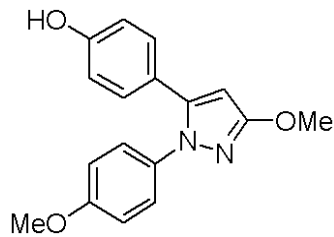
Mass (ESI+) : 297 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.75(3H, s), 3.83(3H, s), 5.98(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.6 Hz), 6.91(2H, d, J=8.9 Hz), 7.01(2H, d, J=8.6 Hz), 7.12(2H, d, J=8.9 Hz), 9.69(1H, s)

製造例 3 4

【 0 2 7 3 】

【 化 4 3 】



10

( P 0 0 3 4 )

【 0 2 7 4 】

ギ酸アンモニウム 455 mg と H<sub>2</sub>O 1 ml との溶液に、EtOH 6 ml、E 0 1 0 4 (558 mg)、THF 1 ml、および 10% Pd-C 50% 湿潤、60 mg を順次加えた。混合物を 1 時間還流した。触媒を濾去した。濾液と併合した洗浄液を減圧濃縮した。残渣を AcOEt と H<sub>2</sub>O に配分し、有機層を飽和 aq NaCl で洗浄し、Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残留結晶を AcOEt 3 ml と n-ヘキサン 3 ml から再結晶し、白色結晶として P 0 0 3 4 (335 mg) を得た。

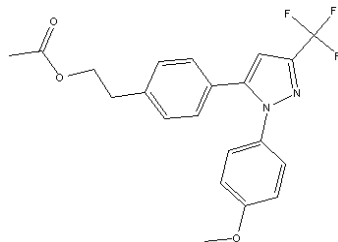
20

Mass (ESI+) : 297 (M+H)+

実施例 1 0 5

【 0 2 7 5 】

【 化 4 4 】



30

( E 0 1 0 5 )

【 0 2 7 6 】

酢酸 (30 ml) 中、P 0 0 0 3 (2.9 g) および 4-メトキシフェニルヒドラジン (1.68 g) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。水を加えた後、混合物をトルエンで 2 回抽出した。併合した有機層を水 (2 回)、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗い、Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Hex / EtOAc = 8 : 1 ~ 4 : 1) に付し、E 0 1 0 5 (2.2 g, 57%) を油として得た。

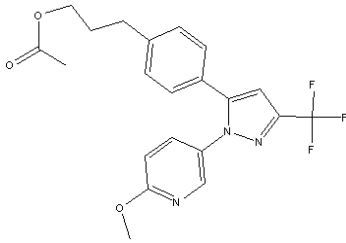
40

IR (film): 1737.6, 1511.9, 1240.0, 1159.0, 1130.1 cm<sup>-1</sup>.

実施例 1 0 6

【 0 2 7 7 】

## 【化 4 5】



( E 0 1 0 6 )

## 【 0 2 7 8 】

E 0 1 0 6 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で P 0 0 0 4 から調製した。

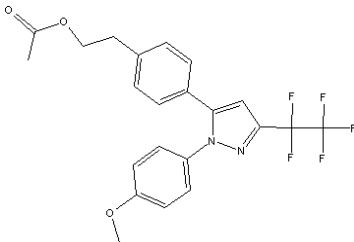
Mass (ESI+) : 420 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.79-1.94(2H, m), 1.98(3H, s), 2.60-2.68(2H, m), 3.88(3H, s), 3.98(2H, t, J=6.5 Hz), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.18(1H, s), 7.24(4H, s), 7.75(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.48(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 0 7

## 【 0 2 7 9 】

## 【化 4 6】



( E 0 1 0 7 )

## 【 0 2 8 0 】

E 0 1 0 7 ( 1 7 5 . 7 m g ) は、E 0 1 0 5 と同様の方法で P 0 0 0 7 ( 5 9 0 m g ) および 4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3 3 2 m g ) から調製した。

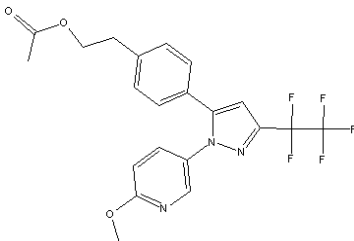
Mass (ESI+) : 455 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.96(3H, s), 2.88(2H, t, J=6.8 Hz), 3.79(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(1H, s), 7.17-7.30(6H, m)

実施例 1 0 8

## 【 0 2 8 1 】

## 【化 4 7】



( E 0 1 0 8 )

## 【 0 2 8 2 】

E 0 1 0 8 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で P 0 0 0 7 から調製した。

Mass (API-ES positive) : 456 (M+H)+ , 478 (M+Na)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.96(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.8 Hz), 3.88(3H, s), 4.21(2H, t, J=6.8 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.15-7.35(4H, m), 7.21(1H, s), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.17(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 0 9

10

20

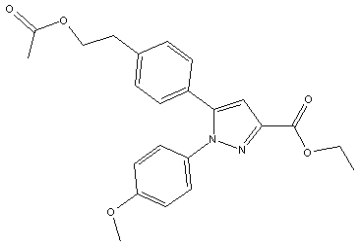
30

40

50

【 0 2 8 3 】

【 化 4 8 】



( E 0 1 0 9 )

10

【 0 2 8 4 】

E 0 1 0 9 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で調製した。

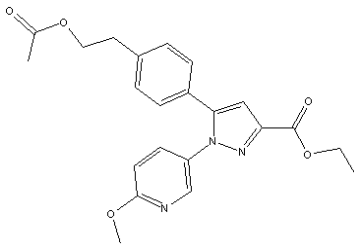
Mass (ESI+) 409(M+H)+, 431(M+Na)+

NMR: SE20.059 200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 1.96(3H, s), 2.87(2H, t, J=6.8 Hz), 3.79(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 6.99(2H, d, J=9.0 Hz), 7.08(1H, s), 7.16-7.28(6H, m)

実施例 1 1 0

【 0 2 8 5 】

【 化 4 9 】



20

( E 0 1 1 0 )

【 0 2 8 6 】

E 0 1 1 0 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で調製した。

Mass (ESI+) : 410 (M+H)+

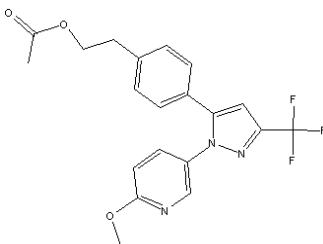
30

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.32(3H, t, J=7.1 Hz), 1.96(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.8 Hz), 3.88(3H, s), 4.21(2H, t, J=6.8 Hz), 4.33(2H, q, J=7.1 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.12(1H, s), 7.19-7.32(4H, m), 7.73(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 1 1

【 0 2 8 7 】

【 化 5 0 】



40

( E 0 1 1 1 )

【 0 2 8 8 】

E 0 1 1 1 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で調製した。

Mass (API-ES positive) : 406(M+H)+, 428(M+Na)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.96(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.7 Hz), 3.88(3H, s), 4.21(2H, t, J=6.7 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.20(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.7 Hz),

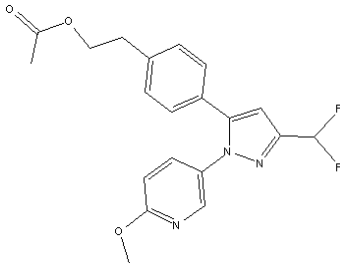
50

7.30(2H, d, J=8.7 Hz), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.18(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 1 2

【 0 2 8 9 】

【 化 5 1 】



10

( E 0 1 1 2 )

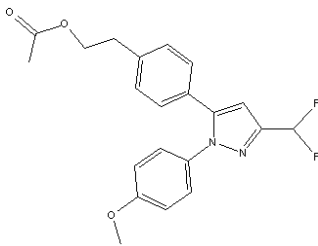
【 0 2 9 0 】

E 0 1 1 2 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で取得した。

実施例 1 1 3

【 0 2 9 1 】

【 化 5 2 】



20

( E 0 1 1 3 )

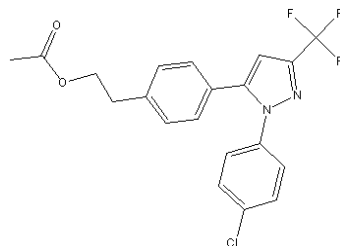
【 0 2 9 2 】

E 0 1 1 3 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で取得した。

実施例 1 1 4

【 0 2 9 3 】

【 化 5 3 】



30

( E 0 1 1 4 )

【 0 2 9 4 】

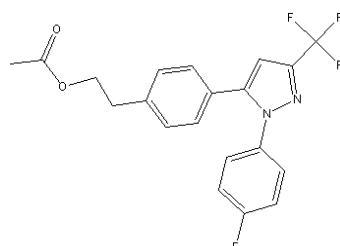
E 0 1 1 4 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で取得した。

40

実施例 1 1 5

【 0 2 9 5 】

【 化 5 4 】



50

( E 0 1 1 5 )

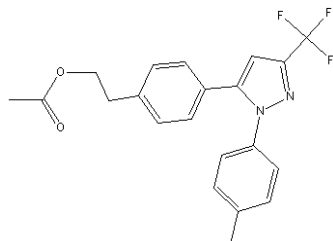
【 0 2 9 6 】

E 0 1 1 5 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で取得した。

実施例 1 1 6

【 0 2 9 7 】

【 化 5 5 】



10

( E 0 1 1 6 )

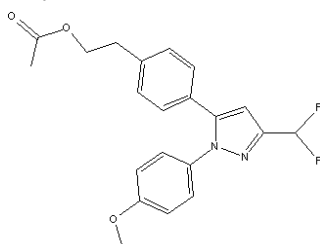
【 0 2 9 8 】

E 0 1 1 6 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で取得した。

実施例 1 1 7

【 0 2 9 9 】

【 化 5 6 】



20

( E 0 1 1 7 )

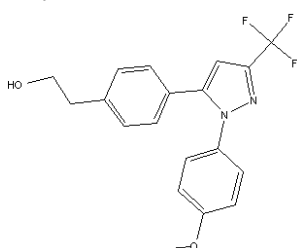
【 0 3 0 0 】

E 0 1 1 7 は、E 0 1 0 5 と同様の方法で取得した。

実施例 1 1 8

【 0 3 0 1 】

【 化 5 7 】



30

( E 0 1 1 8 )

【 0 3 0 2 】

THF ( 4 0 m l ) 中、E 0 1 0 5 ( 2 . 0 g ) と 1 N - N a O H ( 1 5 m l ) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応終了後、混合物を 1 N - H C l ( 1 5 m l ) で中和し、酢酸エチルで2回抽出し、1 N - H C l、飽和 N a H C O 3 および食塩水で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥して、濾過し、減圧で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( H / E A = 2 : 1 ~ 1 : 1 ) に付し、E 0 1 1 8 ( 1 . 1 4 g、6 4 % ) を結晶として得た。

mp: 103-104

IR ( film ): 3396.0, 1513.9, 1467.6, 1238.1, 1160.9, 1132.0 cm<sup>-1</sup>.

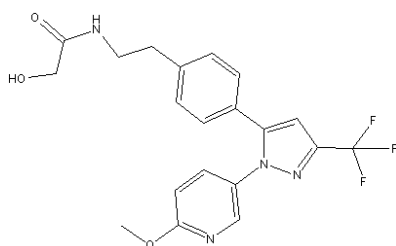
実施例 1 1 9

40

50

【 0 3 0 3 】

【 化 5 8 】



( E 0 1 1 9 )

10

【 0 3 0 4 】

E 0 1 1 9 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 2 1 7 から調製した。

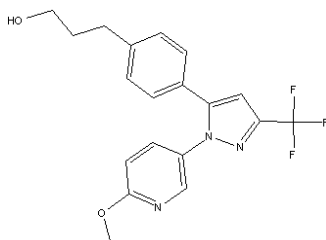
IR (neat) : 3359, 3332, 3325, 1658, 1651, 1624, 1614, 1545, 1533, 1500cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 421 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.71-2.79(2H, m), 3.28-3.39(2H, m), 3.76(2H, brs), 3.88(3H, s), 5.47(1H, br), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.18(1H, s), 7.24(4H, s), 7.74(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 7.80(1H, t, J=5.9 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 2 0

【 0 3 0 5 】

【 化 5 9 】

20



( E 0 1 2 0 )

【 0 3 0 6 】

E 0 1 2 0 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 0 0 2 から調製した。

30

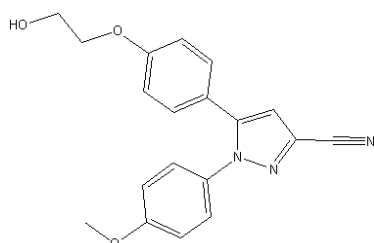
IR (neat) : 3433, 3423, 3398, 3367, 2945, 1612, 1500cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 378 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.62-1.77(2H, m), 2.57-3.65(2H, m), 3.34-3.44(2H, m), 3.88(3H, s), 4.48(1H, t, J=5.1 Hz), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.17(1H, s), 7.23(4H, s), 7.76(1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.18(1H, d, J=2.8 Hz)

実施例 1 2 1

【 0 3 0 7 】

【 化 6 0 】

40



( E 0 1 2 1 )

【 0 3 0 8 】

E 0 1 2 1 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 2 6 8 から調製した。

白色粉末

mp. 91-92

50

IR (KBr) : 3491, 3471, 3437, 2941, 2239, 1610, 1508cm<sup>-1</sup>

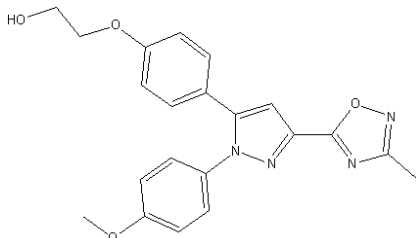
Mass (ESI+) : 336 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.65-3.73(2H, m), 3.79(3H, s), 3.95-4.05(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(2H, d, J=9.0 Hz), 7.32(1H, s)

実施例 1 2 2

【 0 3 0 9 】

【 化 6 1 】



10

( E 0 1 2 2 )

【 0 3 1 0 】

E 0 1 2 2 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 3 5 3 から調製した。

白色粉末

mp. 158-159

20

IR (KBr) : 3399, 2955, 1707, 1693, 1647, 1614, 1566, 1547, 1529, 1512cm<sup>-1</sup>

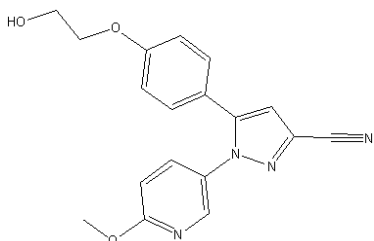
Mass (ESI+) : 393 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.44(3H, s), 3.66-3.74(2H, m), 3.80(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.88(1H, t, J=5.4 Hz), 6.94(2H, d, J=8.7 Hz), 7.02(2H, d, J=8.9 Hz), 7.22(2H, d, J=8.7 Hz), 7.26(1H, s), 7.31(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 1 2 3

【 0 3 1 1 】

【 化 6 2 】



30

( E 0 1 2 3 )

【 0 3 1 2 】

E 0 1 2 3 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 3 5 8 から調製した。

白色粉末

mp. 105-107

40

IR (KBr) : 3529, 3437, 2956, 1610, 1570, 1547, 1529cm<sup>-1</sup>

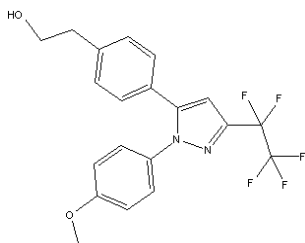
Mass (ESI+) : 337 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.65-3.73(2H, m), 3.88(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.3 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 6.96(2H, d, J=8.7 Hz), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.35(1H, s), 7.73(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.20(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 2 4

【 0 3 1 3 】

## 【化 6 3】



( E 0 1 2 4 )

## 【 0 3 1 4 】

E 0 1 2 4 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 1 0 7 から調製した。

白色粉末

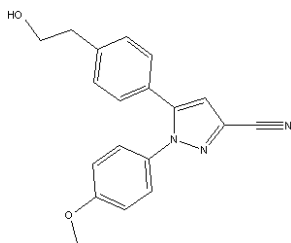
mp. 97-98

IR (KBr) : 3427, 2960, 1608, 1516cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 413 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.71(2H, t, J=6.9 Hz), 3.54-3.65(2H, m), 3.79(3H, s), 4.64(1H, t, J=5.1 Hz), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.12(1H, s), 7.15-7.33(4H, m), 7.29(2H, d, J=9.0 Hz)

実施例 1 2 5

## 【 0 3 1 5 】

## 【化 6 4】



( E 0 1 2 5 )

## 【 0 3 1 6 】

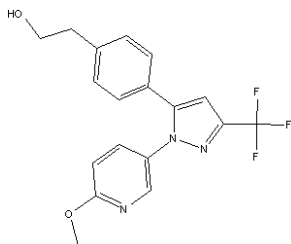
E 0 1 2 5 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で調製した。

IR (neat) : 3435, 3425, 3406, 3398, 3367, 1691, 1658, 1647, 1614, 1547, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 320 (M+H)<sup>+</sup>, 361(M+CH<sub>3</sub>CN+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.71(2H, t, J=6.8 Hz), 3.54-3.64(2H, m), 3.79(3H, s), 4.64(1H, t, J=5.2 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(2H, d, J=8.3 Hz), 7.23(2H, d, J=8.3 Hz), 7.29(2H, d, J=8.9 Hz), 7.34(1H, s)

実施例 1 2 6

## 【 0 3 1 7 】

## 【化 6 5】



( E 0 1 2 6 )

## 【 0 3 1 8 】

E 0 1 2 6 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 1 1 1 から調製した。

白色粉末

10

20

30

40

50



mp. 89-92

IR (KBr) : 3481, 2947, 1608, 1496cm<sup>-1</sup>

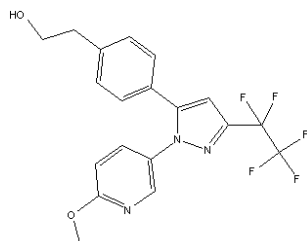
Mass (ESI+) : 364 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.72(2H, t, J=6.8 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 3.88(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.2 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.16(1H, s), 7.19-7.28(4H, m), 7.77(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 1 2 7

【 0 3 1 9 】

【 化 6 6 】



10

( E 0 1 2 7 )

【 0 3 2 0 】

E 0 1 2 7 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で E 0 1 0 8 から調製した。

IR (neat) : 3400, 2951, 1610, 1502cm<sup>-1</sup>

20

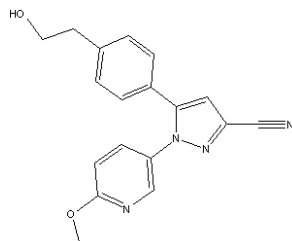
Mass (API-ES positive) : 414 (M+H)<sup>+</sup>, 436 (M+Na)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.72(2H, t, J=6.9 Hz), 3.51-3.65(2H, m), 3.88(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.15-7.35(4H, m), 7.18(1H, s), 7.77(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.18(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 2 8

【 0 3 2 1 】

【 化 6 7 】



30

( E 0 1 2 8 )

【 0 3 2 2 】

E 0 1 2 8 ( 1 0 4 . 4 m g ) は、E 0 1 1 8 と同様の方法で調製した。

IR (neat) : 3433, 3423, 3398, 2947, 2873, 2243, 1608cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 321 (M+H)<sup>+</sup>

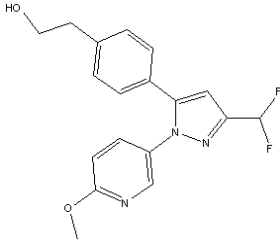
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.72(2H, t, J=6.8 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 3.88(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.19(2H, d, J=8.4 Hz), 7.26(2H, d, J=8.4 Hz), 7.38(1H, s), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.21(1H, d, J=2.7 Hz)

40

実施例 1 2 9

【 0 3 2 3 】

## 【化68】



(E0129)

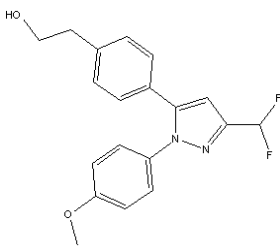
## 【0324】

E0129は、E0118と同様の方法で取得した。

実施例130

## 【0325】

## 【化69】



(E0130)

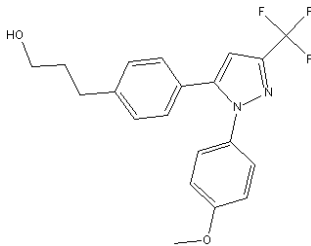
## 【0326】

E0130は、E0118と同様の方法で取得した。

実施例131

## 【0327】

## 【化70】



(E0131)

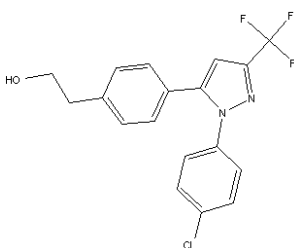
## 【0328】

E0131は、E0118と同様の方法で取得した。

実施例132

## 【0329】

## 【化71】



(E0132)

## 【0330】

E0132は、E0118と同様の方法で取得した。

10

20

30

40

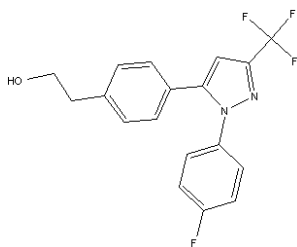
50

IR (film): 3392.2, 1494.6, 1236.2, 1160.9, 1133.9, 1095.4, 975.8, 833.1 cm<sup>-1</sup>。

実施例 1 3 3

【 0 3 3 1 】

【 化 7 2 】



10

( E 0 1 3 3 )

【 0 3 3 2 】

E 0 1 3 3 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で取得した。

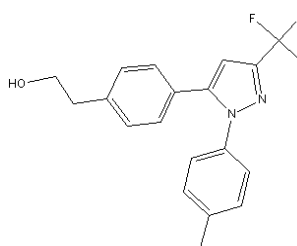
IR (film): 3374.8, 1511.9, 1471.4, 1274.7, 1232.3, 1160.9, 1133.9, 977.7, 842.7, 811.9 cm<sup>-1</sup>。

mp: 82-83

実施例 1 3 4

【 0 3 3 3 】

【 化 7 3 】



20

( E 0 1 3 4 )

【 0 3 3 4 】

E 0 1 3 4 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で取得した。

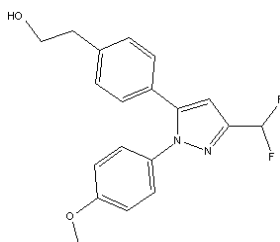
IR (film): 3386.4, 1511.9, 1471.4, 1236.2, 1159.0, 1132.0, 1047.2, 975.8, 817.7 cm<sup>-1</sup>。

30

実施例 1 3 5

【 0 3 3 5 】

【 化 7 4 】



40

( E 0 1 3 5 )

【 0 3 3 6 】

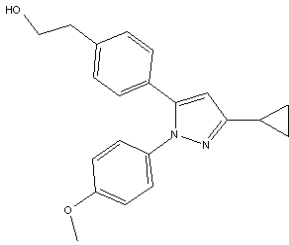
E 0 1 3 5 は、E 0 1 1 8 と同様の方法で取得した。

IR (film): 3399.9, 1610.3, 1513.9, 1459.9, 1251.6, 1172.5, 1083.8, 1033.7, 836.9, 802.2 cm<sup>-1</sup>. (FS7081)

実施例 1 3 6

【 0 3 3 7 】

## 【化75】



(E0136)

## 【0338】

10

P0018 (277 mg) および 4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (209 mg) を EtOH : AcOH = 20 : 1 6 ml 中で 2 時間還流した。この混合物を AcOEt と H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を 1 M - HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 30 %、40 %、50 % で溶出精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮した。残渣を AcOEt / n - ヘキサン から結晶化し、E0136 (95.6 mg) を白色粉末として得た。  
mp. 111-112

IR (KBr) : 3325, 2931, 1707, 1693, 1685, 1658, 1647, 1564, 1549, 1514cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 335 (M+H)<sup>+</sup>

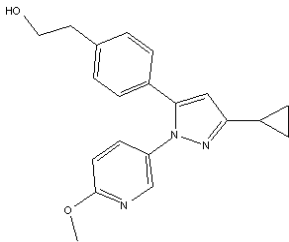
20

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.69-0.77(2H, m), 0.86-0.96(2H, m), 1.93(1H, m), 2.69(2H, t, J=6.9 Hz), 3.53-3.64(2H, m), 3.76(3H, s), 4.64(1H, t, J=5.2 Hz), 6.28(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.05-7.19(6H, m)

## 実施例 137

## 【0339】

## 【化76】



30

(E0137)

## 【0340】

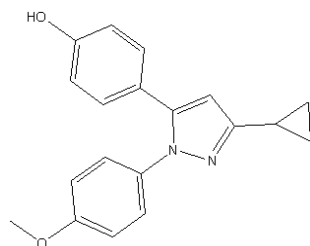
E0137は、E0136と同様の方法で、P0018 498.5 mg から調製した。

## 製造例 34

## 【0341】

## 【化77】

40



(P0034)

## 【0342】

P0034はE0137と同様の方法で調製した。

50

白色粉末

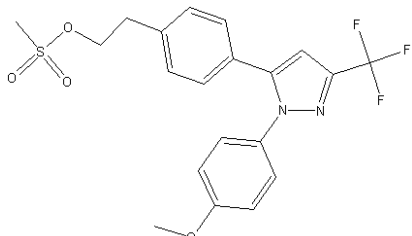
Mass (ESI+) : 306 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 0.67-0.76(2H, m), 0.84-0.94(2H, m), 1.91(1H, m), 3.76(3H, s), 6.18(1H, s), 6.68(2H, d, J=8.7 Hz), 6.91(2H, d, J=9.0 Hz), 6.98(2H, d, J=8.7 Hz), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 9.63(1H, s)

実施例 138

【0343】

【化78】



10

(E0138)

【0344】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) 中、E0118 (1.0 g) と Et<sub>3</sub>N (0.6 ml) の溶液に、氷冷下、塩化メタンスルホニル (0.26 ml) を滴下した。1時間攪拌した後、反応混合物に水を加えて反応を停止させ、CHCl<sub>3</sub> で抽出した。有機層を水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、蒸発させて粗製の E0138 1.2 g (99%) を淡灰白色固体として得た。

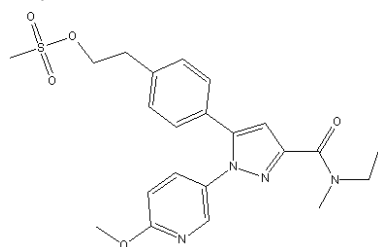
20

IR (film): 1513.9, 1469.5, 1351.9, 1240.0, 1166.7, 1130.1, 971.9, 835.0, 804.2 cm<sup>-1</sup>.

実施例 139

【0345】

【化79】



30

(E0139)

【0346】

E0139 は、E0138 と同様の方法で調製した。

Mass (ESI+) : 459 (M+H)+

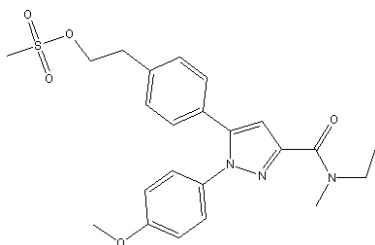
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) 1.09-1.23(3H, m), 2.98, 3.29(3H, s), 3.01(2H, t, J=6.6 Hz), 3.09(3H, s), 3.43-3.77(2H, m), 3.87(3H, s), 4.42(2H, t, J=6.6 Hz), 6.88-6.92(2H, m), 7.25(2H, d, J=8.3 Hz), 7.33(2H, d, J=8.3 Hz), 7.65-7.73(1H, m), 8.15(1H, d, J=2.6 Hz)

40

実施例 140

【0347】

## 【化 8 0】



( E 0 1 4 0 )

## 【 0 3 4 8 】

E 0 1 4 0 は、E 0 1 3 8 と同様の方法で調製した。

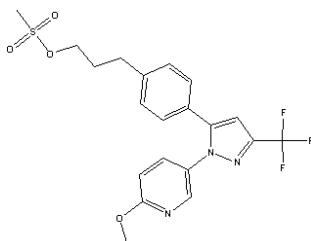
Mass (APCI+) : 458 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.05-1.25(3H, m), 2.96-3.03(2H, m), 2.98,3.29(3H, s), 3.08(3H, s), 3.40-3.85(2H, m), 3.78(3H, s), 4.42(2H, t, J=6.6 Hz), 6.86,6.88(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.18-7.32(6H, m)

実施例 1 4 1

## 【 0 3 4 9 】

## 【化 8 1】



( E 0 1 4 1 )

## 【 0 3 5 0 】

E 0 1 4 1 は、E 0 1 3 8 と同様の方法で調製した。

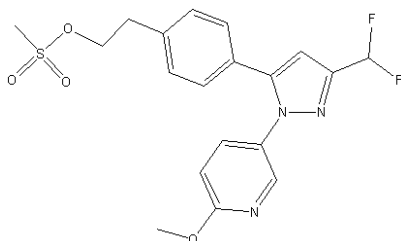
Mass (ESI+) : 456 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.89-2.04(2H, m), 2.52-2.73(2H, m), 3.16(3H, s), 3.88(3H, s), 4.19(2H, t, J=6.3 Hz), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.18(1H, s), 7.21-7.31(4H, m), 7.76(1H, dd, J=2.6,8.9 Hz), 8.19(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 1 4 2

## 【 0 3 5 1 】

## 【化 8 2】



( E 0 1 4 2 )

## 【 0 3 5 2 】

E 0 1 4 2 は、E 0 1 3 8 と同様の方法で取得した。

実施例 1 4 3

## 【 0 3 5 3 】

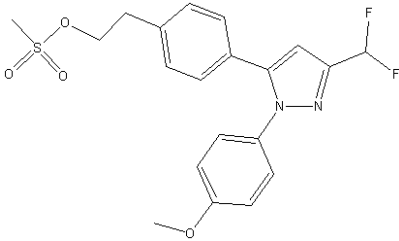
10

20

30

40

## 【化83】



(E0143)

## 【0354】

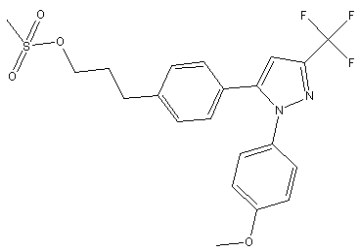
10

E0143は、E0138と同様の方法で取得した。

実施例144

## 【0355】

## 【化84】



20

(E0144)

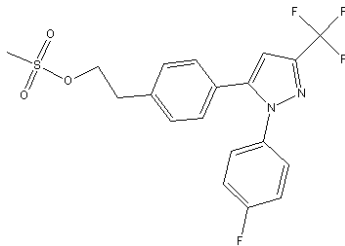
## 【0356】

本化合物は、E0138と同様の方法で取得した。

実施例145

## 【0357】

## 【化85】



30

(E0145)

## 【0358】

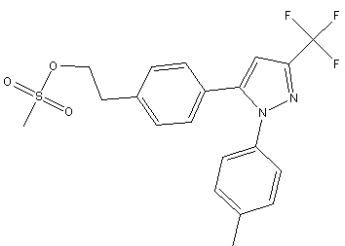
本化合物は、E0138と同様の方法で取得した。

実施例146

## 【0359】

## 【化86】

40



(E0146)

## 【0360】

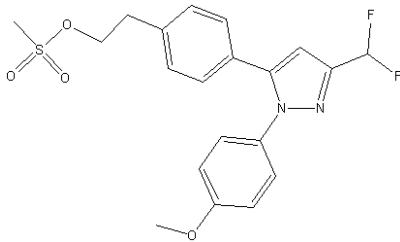
本化合物は、E0138と同様の方法で取得した。

50

## 実施例 147

【0361】

【化87】



(E0147)

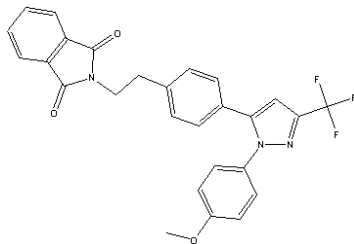
【0362】

本化合物は、E0138と同様の方法で取得した。

## 実施例 148

【0363】

【化88】



(E0148)

【0364】

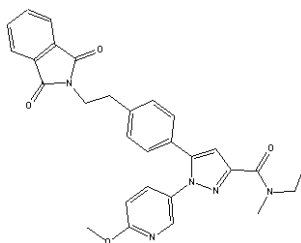
DMF (18 ml) 中、E0138 (900 mg) とカリウムフタリミド (454 mg) の混合物を 60 で 3.0 時間攪拌した。水を添加した後、反応混合物を EtOAc で抽出し、水で 2 回、次いで食塩水で洗った。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル (50 ml) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、930 mg (93%) の E0148 を粉末として得た。

IR (film): 1772.3, 1712.5, 1240.0, 1160.9, 1130.1cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 149

【0365】

【化89】



(E0149)

【0366】

E0149は、E0148と同様の方法で、E0139から調製した。

無定形粉末

Mass (ESI<sup>+</sup>): 510 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.08-1.22(3H, m), 2.89-2.98(2H, m), 2.98,3.27(3H, s), 3.48,3.70(2H, q, J=7.1,6.9 Hz), 3.82(2H, t, J=7.3 Hz), 3.88(3H, s), 6.83-6.88 (2H, m), 7.23(2H, d, J=8.7 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.53-7.63(1H, m), 7.79-7.89(4H, m), 8.15(1H, d, J=2.6 Hz)

10

20

30

40

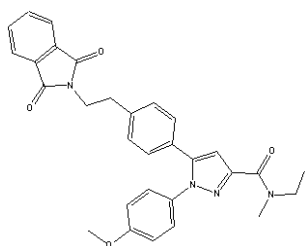
50



## 実施例 150

【0367】

【化90】



(E0150)

【0368】

E0150は、E0148と同様の方法で、E0140から調製した。

無定形粉末

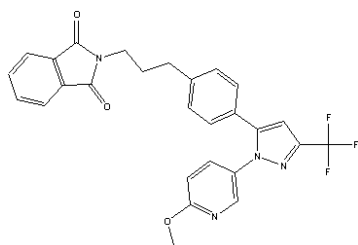
Mass (ESI+) : 509 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.12, 1.18 (3H, t, J=7.0, 7.1 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.97, 3.28 (3H, s), 3.47, 3.71 (2H, q, J=7.1, 7.0 Hz), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.82, 6.84 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.11-7.20 (6H, m), 7.79-7.89 (4H, m)

## 実施例 151

【0369】

【化91】



(E0151)

【0370】

E0151は、E0148と同様の方法で、E0038から調製した。

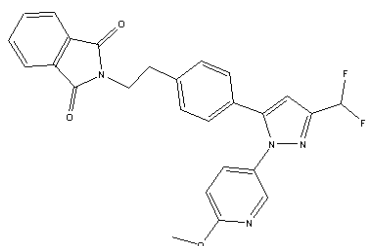
Mass (ESI+) : 507 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.82-1.97 (2H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.88 (3H, s), 6.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.78-7.89 (4H, m), 8.17 (1H, d, J=2.8 Hz)

## 実施例 152

【0371】

【化92】



(E0152)

【0372】

本化合物は、E0148と同様の方法で取得した。

10

20

30

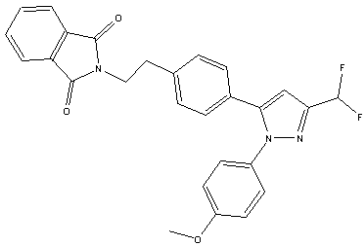
40

50

## 実施例 153

【0373】

【化93】



10

(E0153)

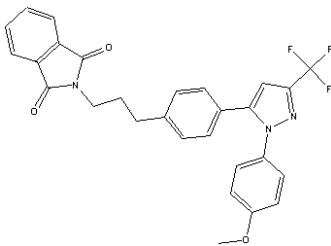
【0374】

本化合物は、E0148と同様の方法で取得した。

## 実施例 154

【0375】

【化94】



20

(E0154)

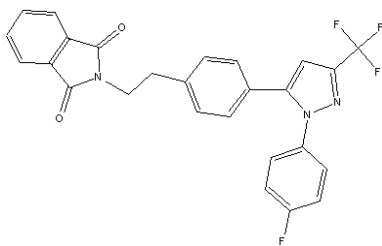
【0376】

本化合物は、E0148と同様の方法で取得した。

## 実施例 155

【0377】

【化95】



30

(E0155)

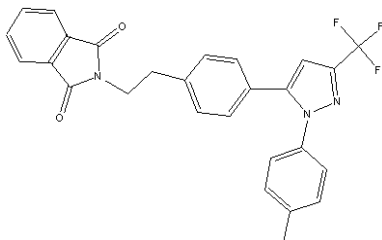
【0378】

本化合物は、E0148と同様の方法で取得した。

## 実施例 156

【0379】

【化96】



40

(E0156)

50

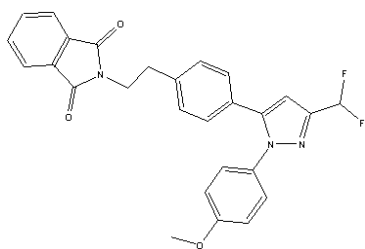
【0380】

本化合物は、E0148と同様の方法で取得した。

実施例157

【0381】

【化97】



10

(E0157)

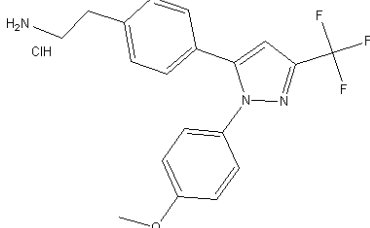
【0382】

本化合物は、E0148と同様の方法で取得した。

実施例158

【0383】

【化98】



20

(E0158)

【0384】

E0148 (800 mg) と CH<sub>3</sub>CN (10 ml) との溶液に、ヒドラジン水酸化物 (87 μl) を室温で加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、蒸発させた。ジクロロメタンを添加した後、混合物を1時間攪拌し、濾過、蒸発させた。残渣を4 N - HCl / EtOAc で処理して 518 mg (80%) の E0158 を得た。

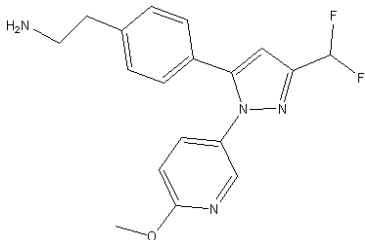
30

IR (Film); 3403.74, 1610.27, 1511.92, 1467.56, 1238.08, 1160.94, 1130.08, 1027.87, 975.80, 836.96, 806.10 cm<sup>-1</sup>.

実施例159

【0385】

【化99】



40

(E0159)

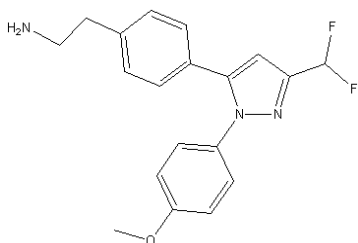
【0386】

本化合物は、E0158と同様の方法で取得した。

実施例160

【0387】

## 【化100】



(E0160)

## 【0388】

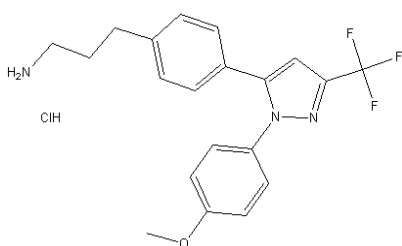
10

本化合物は、E0158と同様の方法で取得した。

実施例161

## 【0389】

## 【化101】



20

(E0161)

## 【0390】

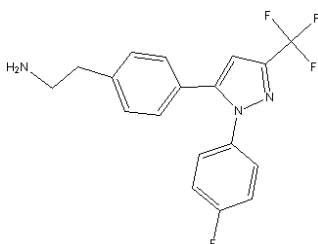
本化合物は、E0158と同様の方法で取得した。

IR (film): 3428.8, 1511.9, 1467.6, 1238.1, 1160.9, 1132.0cm<sup>-1</sup>。

実施例162

## 【0391】

## 【化102】



30

(E0162)

## 【0392】

本化合物は、E0158と同様の方法で取得した。

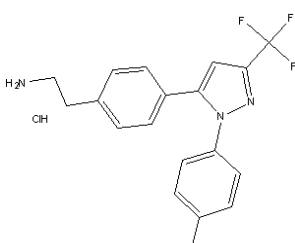
IR (film): 3371.0, 1511.9, 1471.4, 1272.8, 1230.4, 1160.9, 1133.9, 975.8, 842.7, 810.0cm<sup>-1</sup>。

40

実施例163

## 【0393】

## 【化103】



50

( E 0 1 6 3 )

【 0 3 9 4 】

本化合物は、E 0 1 5 8 と同様の方法で取得した。

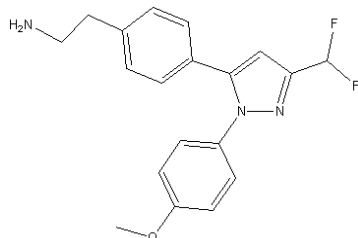
mp: 163.1-165.1

IR (film): 2973.7, 1511.9, 1471.4, 1236.2, 1159.0, 1133.9cm<sup>-1</sup>。

実施例 1 6 4

【 0 3 9 5 】

【 化 1 0 4 】



10

( E 0 1 6 4 )

【 0 3 9 6 】

本化合物は、E 0 1 5 8 と同様の方法で取得した。

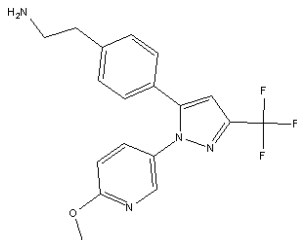
IR(film): 3369.0, 1604.5, 1513.9, 1459.9, 1251.6, 1172.5, 1083.8, 1029.8, 837.0, 800.3 cm<sup>-1</sup>。

20

実施例 1 6 5

【 0 3 9 7 】

【 化 1 0 5 】



30

( E 0 1 6 5 )

【 0 3 9 8 】

E 0 3 9 5 ( 1.08 g ) とアセトニトリル ( 15 ml ) との溶液に、ヒドラジン-水和物 ( 0.53 ml ) を加えた。60 で一夜攪拌した後、混合物を濾過した。濾液を蒸発させ、E 0 1 6 5 ( 81.4 mg、10.2% ) を橙色油として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>), 2.76(2H, t, J=6.5 Hz), 2.98(2H, t, J=6.5 Hz), 3.94(3H, s), 6.73(1H, s), 6.76(1H, d, J=8.9 Hz), 7.22-7.12(4H, m), 7.57(1H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 8.09(1H, d, J=2.7 Hz)。

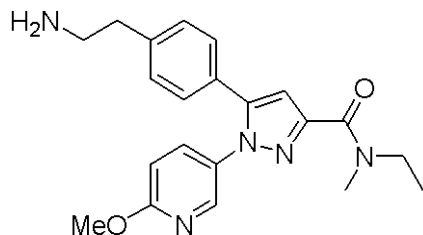
MS(ESI+); 363.3(MH<sup>+</sup>)。

実施例 1 6 6

40

【 0 3 9 9 】

【 化 1 0 6 】



( E 0 1 6 6 )

50

## 【 0 4 0 0 】

E 0 1 6 6 は、E 0 1 6 5 と同様の方法で、E 0 0 4 6 から調製した。

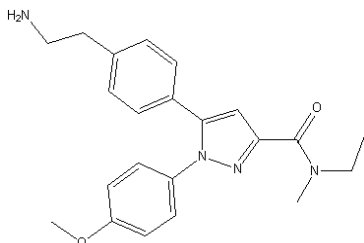
Mass (ESI+) : 380 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.91-1.23(3H, m), 2.59-2.79(4H, m), 2.98,3.28(3H, s), 3.48,3.71(2H, q, J=7.2,7.0 Hz), 3.87(3H, s), 6.86-6.93(2H, m), 7.16-7.26(4H, m), 7.64-7.73(1H, m), 8.15(1H, d, J=2.5 Hz)

## 実施例 1 6 7

## 【 0 4 0 1 】

## 【 化 1 0 7 】



10

( E 0 1 6 7 )

## 【 0 4 0 2 】

E 0 1 6 7 は、E 0 1 6 5 と同様の方法で、E 0 1 5 0 から調製した。

Mass (ESI+) : 379 (M+H)+

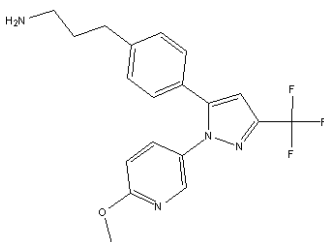
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.08-1.22(3H, m), 2.57-2.78(4H, m), 2.97,3.29(3H, s), 3.48,3.72(2H, q, J=7.2,7.0 Hz), 3.78(3H, s), 6.83,6.85(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.06-7.26(6H, m)

20

## 実施例 1 6 8

## 【 0 4 0 3 】

## 【 化 1 0 8 】



30

( E 0 1 6 8 )

## 【 0 4 0 4 】

E 0 1 6 8 は、E 0 1 6 5 と同様の方法で、E 0 0 4 8 から調製した。

Mass (ESI+) : 377 (M+H)+

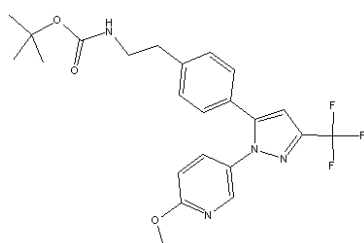
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.54-1.69(2H, m), 2.49-2.64(4H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.7 Hz), 7.17(1H, s), 7.22(4H, s), 7.75(1H, dd, J=8.7,2.6 Hz), 8.18(1H, d, J=2.6 Hz)

40

## 実施例 1 6 9

## 【 0 4 0 5 】

## 【 化 1 0 9 】



50

( E 0 1 6 9 )

【 0 4 0 6 】

E 0 1 6 5 ( 1 8 0 m g ) とテトラヒドロフラン ( 2 m l ) との溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 2 4 2 m l ) および t - ブトキシカルボニル無水物 ( 3 2 5 m g ) を室温で加えた。室温で一晩攪拌した後、混合物に水を加えて反応停止させ、酢酸エチル ( × 3 ) で抽出した。有機層を塩化水素水溶液 ( 1 N )、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油を得た；これをカラムクロマトグラフィー ( S i O 2 、 2 5 m l 、 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、E 0 1 6 9 ( 2 2 4 m g 、 9 7 . 5 % ) を油として得た。

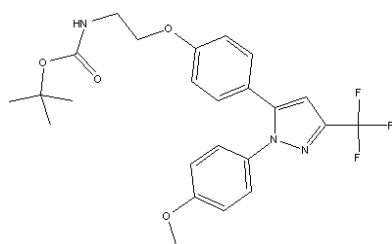
NMR(CDC13); 1.35(9H, s), 2.69(2H, t, J=7.7 Hz), 3.09-3.19(2H, m), 3.88(3H, s), 6.91(1H, d, J=8.8 Hz), 7.17(1H, s), 7.18-7.27(4H, m), 7.75(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)。

MS(ESI+); 485.2(M+Na)。

実施例 1 7 0

【 0 4 0 7 】

【 化 1 1 0 】



( E 0 1 7 0 )

【 0 4 0 8 】

本化合物は E 0 1 6 9 と同様の方法に従って取得した。

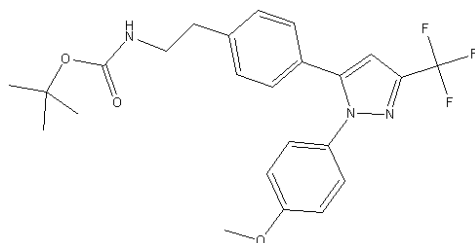
NMR(CDC13), 1.45(9H, s), 3.49-3.57(2H, m), 3.82(3H, s), 4.01(2H, t, J=5.1 Hz), 6.67(1H, s), 6.82(2H, d, J=8.7 Hz), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+), 500.2(M+Na)。

実施例 1 7 1

【 0 4 0 9 】

【 化 1 1 1 】



( E 0 1 7 1 )

【 0 4 1 0 】

E 0 1 5 8 ( 6 5 0 m g )、B o c 2 O ( 4 2 8 m g )、1 N - N a O H ( 3 . 3 m l ) および T H F ( 2 0 m l ) からなる混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。水と E t O A c を加え、水層を分離し、E t O A c で抽出した。併合した有機層を飽和 N a H C O 3、水および食塩水で洗い、N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( H e x / E t O A c ) に付し、7 0 0 m g ( 9 3 % ) の E 0 1 7 1 を油として得た。

実施例 1 7 2

【 0 4 1 1 】

10

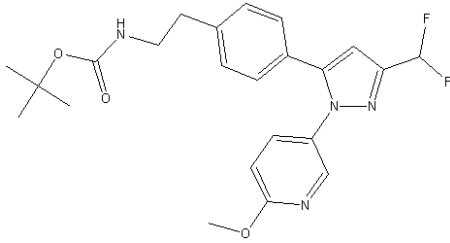
20

30

40

50

## 【化 1 1 2】



( E 0 1 7 2 )

## 【 0 4 1 2 】

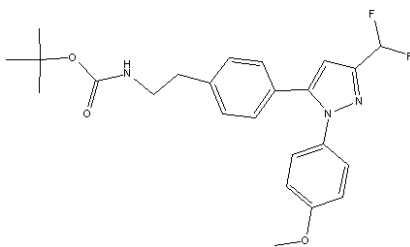
10

本化合物は E 0 1 7 1 と同様の方法に従って取得した。

## 実施例 1 7 3

## 【 0 4 1 3 】

## 【化 1 1 3】



20

( E 0 1 7 3 )

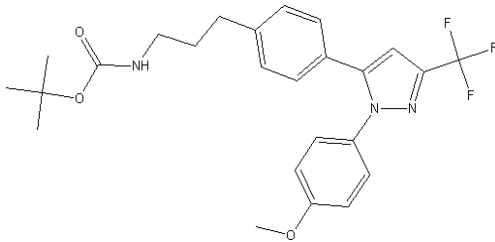
## 【 0 4 1 4 】

本化合物は E 0 1 7 1 と同様の方法に従って取得した。

## 実施例 1 7 4

## 【 0 4 1 5 】

## 【化 1 1 4】



30

( E 0 1 7 4 )

## 【 0 4 1 6 】

本化合物は E 0 1 7 1 と同様の方法に従って取得した。

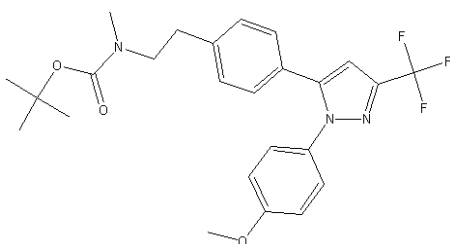
IR (film): 1702.8, 1513.9, 1241.9, 1164.8, 1132.0cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 1 7 5

## 【 0 4 1 7 】

40

## 【化 1 1 5】



( E 0 1 7 5 )

## 【 0 4 1 8 】

50



E 0 1 7 1 ( 2 0 0 m g )、M e I ( 0 . 1 4 m l ) および T H F ( 2 0 m l ) からなる溶液に、N a H ( 3 5 m g ) を室温で分割添加した。次いで、反応混合物を 7 0 °C で 1 時間加熱した。反応は殆ど起こらなかった。

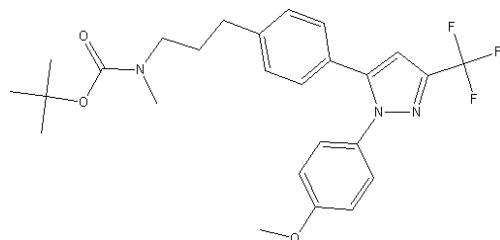
M e I ( 0 . 3 m l ) および N a H ( 4 0 m g ) を加え、次いで D M F を加えた。

この混合物を 7 0 °C で 1 2 時間攪拌し、次いで冷却し、水で反応停止させた。水層を E t O A c で 2 回抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、M g S O 4 で乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、1 5 1 m g ( 7 3 % ) の E 0 1 7 5 を油として得た。

実施例 1 7 6

【 0 4 1 9 】

【 化 1 1 6 】



( E 0 1 7 6 )

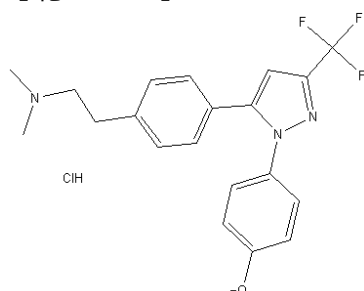
【 0 4 2 0 】

本化合物は E 0 1 7 5 と同様の方法に従って取得した。

実施例 1 7 7

【 0 4 2 1 】

【 化 1 1 7 】



( E 0 1 7 7 )

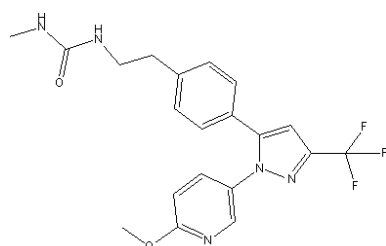
【 0 4 2 2 】

E 0 1 5 8 ( 1 5 0 m g )、H C H O ( 4 6 μ l )、E t 3 N ( 5 3 μ l ) および C H 3 C N ( 5 m l ) からなる混合物に、室温で N a B H ( O A c ) 2 ( 2 4 0 m g ) を分割添加した。1 5 時間攪拌した後、混合物に水を加えて反応停止し、E t O A c で 3 回抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( C H C l 3 / M e O H ) に付し、4 N H C l / ジオキサンで処理し、1 0 8 m g ( 7 0 % ) の E 0 1 7 7 を得た。

実施例 1 7 8

【 0 4 2 3 】

【 化 1 1 8 】



10

20

30

40

50

( E 0 1 7 8 )

【 0 4 2 4 】

E 0 1 6 5 ( 1 9 9 . 3 m g )、トリエチルアミン 4 8 . 6 m g および C H 2 C l 2 2 m l からなる溶液に、イソシアン酸メチル 3 6 . 2 m g を氷浴冷却下に加えた。反応混合物を同温度で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を A c O E t および 1 M - H C l に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を A c O E t - n - ヘキサンから再結晶した。得られた粉末を C H C l 3 に溶かし、さらに調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、M e O H / C H C l 3 = 1 0 % で展開して精製した。分離したシリカゲルを 1 0 % M e O H / C H C l 3 で抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣の固体を集め、ジイソプロピルエーテルで洗い、E 0 1 7 8 ( 1 0 1 . 3 m g ) を白色粉末として得た。

10

mp. 149

IR (KBr) : 3348, 2947, 2885, 1626, 1583, 1529, 1500cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 420 (M+H)<sup>+</sup>

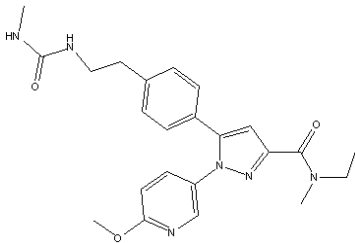
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.49-2.53(3H, overlapping), 2.64-2.72(2H, m), 3.15-3.26(2H, m), 3.88(3H, s), 5.72(1H, q, J=4.5 Hz), 5.89(1H, t, J=5.7 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.17(1H, s), 7.24(4H, s), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 179

20

【 0 4 2 5 】

【 化 1 1 9 】



( E 0 1 7 9 )

30

【 0 4 2 6 】

E 0 1 7 9 8 0 . 7 m g は、E 0 1 7 8 と同様の方法に従って、E 0 1 6 6 から調製した。

無定形粉末

IR (neat) : 3350, 2950, 2930, 1707, 1691, 1674, 1645, 1641, 1622, 1614, 1566, 1549, 1533, 1510cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 437 (M+H)<sup>+</sup>

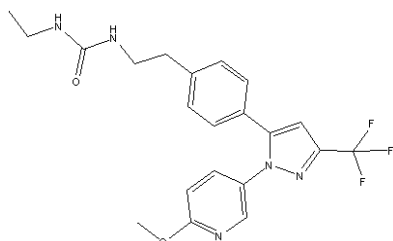
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.09-1.23(3H, m), 2.49-2.54(3H, overlapping), 2.67(2H, t, J=7.2 Hz), 2.98,3.28(3H, s), 3.15-3.28(2H, m), 3.48,3.71(2H, q, J=6.8,6.9 Hz), 3.88(3H, s), 5.73(1H, q, J=4.6 Hz), 5.90(1H, t, J=5.6 Hz), 6.86-6.93(2H, m), 7.22(4H, s), 7.64-7.73(1H, m), 8.15(1H, d, J=2.6 Hz)

40

実施例 180

【 0 4 2 7 】

## 【化 1 2 0】



( E 0 1 8 0 )

## 【 0 4 2 8 】

E 0 1 8 0 は E 0 1 7 8 と同様の方法に従って、E 0 2 9 4 から調製した。

白色粉末

mp. 155-157

IR (KBr) : 3336, 2968, 1707, 1693, 1674, 1621, 1576, 1533cm<sup>-1</sup>

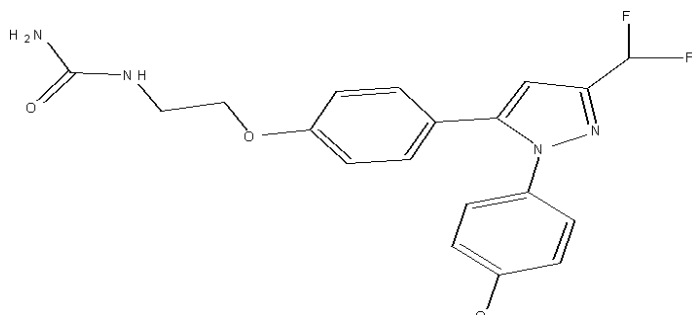
Mass (ESI+) : (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.96(3H, t, J=7.1 Hz), 2.64-2.72(2H, m), 2.91-3.05(2H, m), 3.15-3.26(2H, m), 3.88(3H, s), 5.76-5.84(2H, m), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.17(1H, s), 7.24(4H, s), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 1 8 1

## 【 0 4 2 9 】

## 【化 1 2 1】



( E 0 1 8 1 )

## 【 0 4 3 0 】

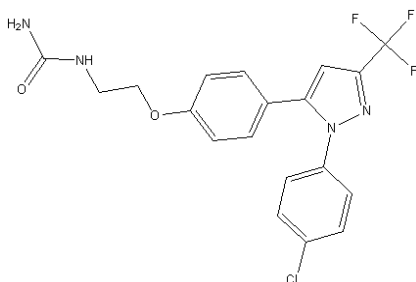
本化合物は E 0 1 7 8 と同様の方法に従って取得した。

IR (film): 3343.9, 1658.5, 1608.3, 1513.9, 1457.9, 1249.6, 1029.8, 836.9 cm<sup>-1</sup>.

実施例 1 8 2

## 【 0 4 3 1 】

## 【化 1 2 2】



( E 0 1 8 2 )

## 【 0 4 3 2 】

本化合物は E 0 1 7 8 と同様の方法に従って取得した。

IR (Film): 1659.0, 1608.8, 1554.8, 1485.4, 1470.0, 1240.4, 1165.1, 1134.3, 1097.6, 835.3cm<sup>-1</sup>.

実施例 1 8 3

10

20

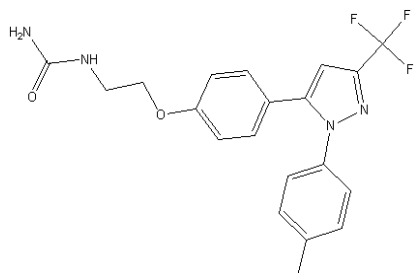
30

40

50

【 0 4 3 3 】

【 化 1 2 3 】



10

( E 0 1 8 3 )

【 0 4 3 4 】

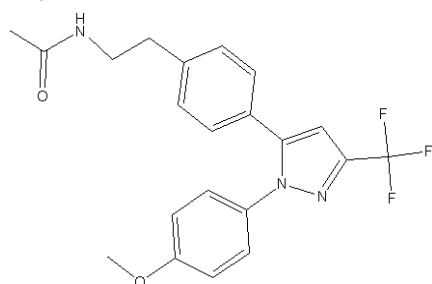
本化合物はE 0 1 7 8と同様の方法に従って取得した。

IR (film): 3249.8, 1658.5, 1608.3, 1554.3, 1469.5, 1240.0, 1164.8, 1133.9, 1097.3, 975.8, 835.0 cm<sup>-1</sup>。

実施例 1 8 4

【 0 4 3 5 】

【 化 1 2 4 】



20

( E 0 1 8 4 )

【 0 4 3 6 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml 中、E 0 1 5 8 ( 1 0 7 . 4 m g ) およびトリエチルアミン 6 8 . 3 m g に、AcCl ( 2 3 . 3 m g ) を氷浴冷却下に加えた。同温度で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をAcOEtと1M-HClに分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留固体を集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、E 0 1 8 4 ( 8 4 m g ) を白色粉末として得た。

30

mp. 79-80

IR (KBr) : 3307, 3221, 3093, 2964, 1689, 1639, 1554, 1514cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 404 (M+H)<sup>+</sup>

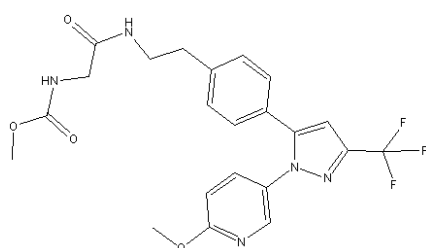
200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.76(3H, s), 2.65-2.73(2H, m), 3.18-3.31(2H, m), 3.79(3H, s), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(1H, s), 7.20(4H, s), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz), 7.92(1H, t, J=5.4 Hz)

40

実施例 1 8 5

【 0 4 3 7 】

【 化 1 2 5 】



50

( E 0 1 8 5 )

【 0 4 3 8 】

E 0 1 8 4 と同様の方法で、E 0 2 3 2 ( 1 5 5 . 3 m g )、クロロギ酸メチル 3 5 . 8 m g およびトリエチルアミン 1 0 5 m g から、E 0 1 8 5 ( 1 4 3 . 4 m g ) を調製した。

無定形粉末

IR (neat) : 3319, 2954, 1718, 1711, 1668, 1660, 1612, 1545, 1533, 1500cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 178 (M+H)<sup>+</sup>

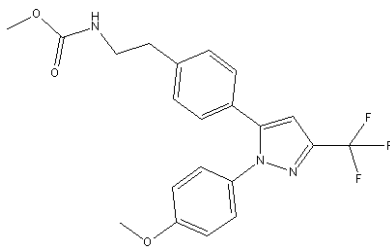
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.67-2.75(2H, m), 3.22-3.33(2H, m), 3.50-3.60(2H, overlapping), 3.53(3H, s), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.18(1H, s), 7.24(4H, s), 7.28(1H, t, J=6 Hz), 7.75(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 7.94(1H, t, J=5.6 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

10

実施例 1 8 6

【 0 4 3 9 】

【 化 1 2 6 】



20

( E 0 1 8 6 )

【 0 4 4 0 】

E 0 1 8 4 と同様の方法で、E 0 1 5 8 ( 9 6 . 2 m g )、クロロギ酸メチル 2 5 . 1 m g およびトリエチルアミン 6 1 . 2 m g から、E 0 1 8 6 ( 5 9 . 3 m g ) を調製した。

mp. 78-80

IR (KBr) : 3352, 1739, 1695, 1658, 1647, 1549, 1514cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 420 (M+H)<sup>+</sup>

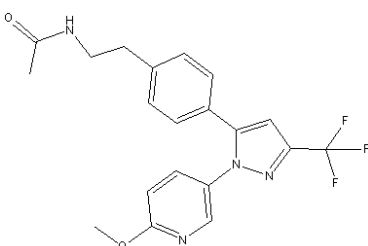
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.66-2.74(2H, m), 3.14-3.25(2H, m), 3.49(3H, s), 3.79(3H, s), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(1H, s), 7.12-7.32(1H, m), 7.20(4H, s), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)

30

実施例 1 8 7

【 0 4 4 1 】

【 化 1 2 7 】



40

( E 0 1 8 7 )

【 0 4 4 2 】

E 0 1 8 4 と同様の方法で、E 0 1 6 5 ( 1 1 3 . 6 m g )、塩化アセチル 2 9 . 5 m g およびトリエチルアミン 4 1 . 2 m g から、E 0 1 8 7 ( 6 3 . 4 m g ) を調製した。

白色粉末

mp. 97-98

IR (KBr) : 3311, 2956, 1674, 1641, 1543, 1500cm<sup>-1</sup>

50

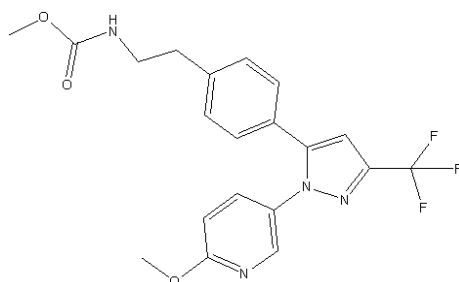
Mass (ESI+) : 405 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.76(3H, s), 2.66-2.74(2H, m), 3.19-3.30(2H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.18(1H, s), 7.24(4H, s), 7.75(1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.92(1H, t, J=5.3 Hz), 8.19(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 188

【0443】

【化128】



10

(E0188)

【0444】

E0188は、E0184と同様の方法で、E0165から調製した。

IR (neat) : 3338, 3020, 2951, 1716, 1610, 1527, 1500cm<sup>-1</sup>

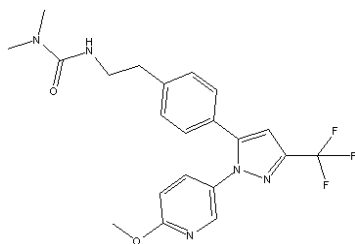
Mass (ESI+) : 421 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.67-2.75(2H, m), 3.14-3.25(2H, m), 3.49(3H, s), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.15-7.35(5H, m), 7.18(1H, s), 7.75(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 189

【0445】

【化129】



30

(E0189)

【0446】

E0189は、E0184と同様の方法で、E0294から調製した。

IR (neat) : 3352, 2939, 1691, 1639, 1533, 1500cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 434 (M+H)+

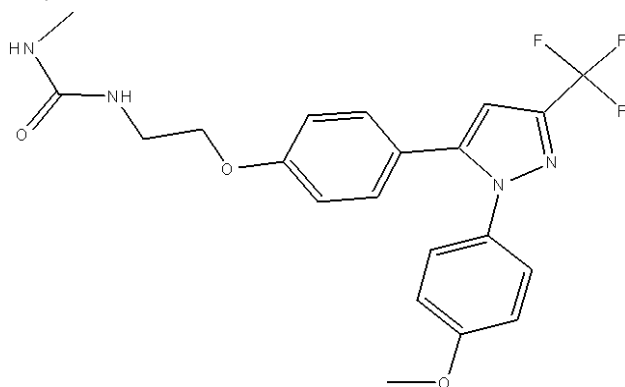
200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.67-2.74(2H, m), 2.74(6H, s), 3.15-3.26(2H, m), 3.88(3H, s), 6.34(1H, t, J=5.4 Hz), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.17(1H, s), 7.23(4H, s), 7.75(1H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

40

実施例 190

【0447】

## 【化130】



10

(E0190)

## 【0448】

本化合物は、E0189と同様の方法で、取得した。

NMR(CDC13); 2.78(3H, d, J=5.0 Hz), 3.56-3.64(2H, m), 3.82(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.1 Hz), 4.2-4.4(1H, m, NH), 4.6-4.9(1H, m, NH), 6.67(1H, s), 6.80-6.91(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz).

MS(ESI+) .457.1(M+Na).

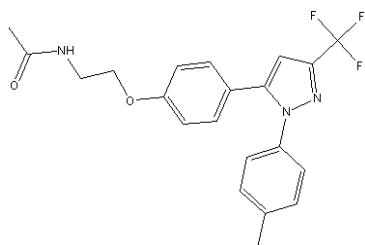
IR(NBr), 1627.6cm<sup>-1</sup>

実施例191

20

## 【0449】

## 【化131】



(E0191)

30

## 【0450】

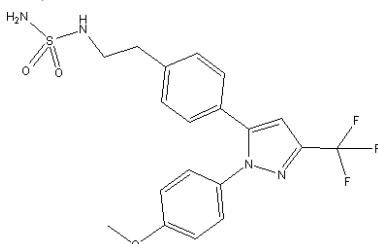
本化合物は、E0184と同様の方法で、取得した。

IR (film): 3299.6, 1658.5, 1550.5, 1515.8, 1467.6, 1240.0, 1164.8, 1132.0, 975.8, 829.2, 755.9 cm<sup>-1</sup>.

実施例192

## 【0451】

## 【化132】



40

(E0192)

## 【0452】

E0158(250mg)をAcOEt 5mlに懸濁し、AcOEtと飽和重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。有機層を塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジメトキシエタン 5mlに溶解し、スルファミド 181mgを加え、2日間還流した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲル上のカ

50

ラムクロマトグラフィーにより、MeOH / CHCl<sub>3</sub> = 1%、2%、次いで3%で溶出精製した。得られた無定形粉末をEtOH - ジイソプロピルエーテルから結晶化し、E 0 1 9 2 ( 1 5 3 m g ) を白色粉末として得た。

mp. 127-128

IR (KBr) : 3357, 1707, 1693, 1647, 1564, 1549, 1529, 1514cm<sup>-1</sup>

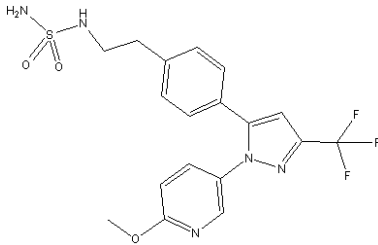
Mass (ESI+) : 441 (M+H)<sup>+</sup>

400MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.76-2.80(2H, m), 3.06-3.11(2H, m), 3.79(3H, s), 6.53(2H, s), 6.53-6.61(1H, broad), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.5 Hz), 7.24(2H, d, J=8.5 Hz), 7.29(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 1 9 3

【 0 4 5 3 】

【 化 1 3 3 】



( E 0 1 9 3 )

【 0 4 5 4 】

E 0 1 9 3 は、E 0 1 9 2 と同様の方法で、E 0 2 9 4 から調製した。

白色粉末

mp. 114-115

IR (KBr) : 3489, 3469, 3458, 3435, 3425, 3398, 3363, 3280, 1647, 1500cm<sup>-1</sup>

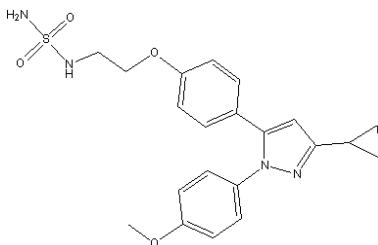
Mass (ESI+) : 442 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.75-2.83(2H, m), 3.00-3.20(2H, m), 3.88(3H, s), 6.45-6.67(3H, m), 6.92(1H, d, J=8.7 Hz), 7.18(1H, s), 7.21-7.31(4H, m), 7.76(1H, d, J=2.6, 8.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 1 9 4

【 0 4 5 5 】

【 化 1 3 4 】



( E 0 1 9 4 )

【 0 4 5 6 】

E 0 1 9 4 は、E 0 1 9 2 と同様の方法で、E 0 3 2 2 から調製した。

白色粉末

mp. 142-143

IR (KBr) : 3415, 3323, 3111, 3093, 3010, 2962, 1614, 1516cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 429 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.68-0.76(2H, m), 0.85-0.95(2H, m), 1.92(1H, m), 3.15-3.31(2H, m), 3.76(3H, s), 4.00-4.07(2H, m), 6.25(1H, s), 6.60(2H, brs), 6.72(1H, brs), 6.86-6.96(4H, m), 7.10(2H, d, J=8.7 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 1 9 5

10

20

30

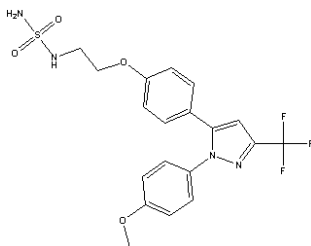
40

50



【 0 4 5 7 】

【 化 1 3 5 】



( E 0 1 9 5 )

【 0 4 5 8 】

本化合物は、E 0 1 9 2 と同様の方法で取得した。

NMR(CDC13), 3.50-3.59(2H, m), 3.82(3H, s), 4.14(2H, t, J=4.9 Hz), 6.68(1H, s), 6.80-6.90(4H, m), 7.15(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

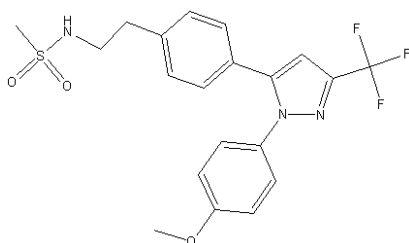
IR(KBr); 1612, 1552cm<sup>-1</sup>。

MS(ESI+), 479.1(M+Na)。

実施例 1 9 6

【 0 4 5 9 】

【 化 1 3 6 】



( E 0 1 9 6 )

【 0 4 6 0 】

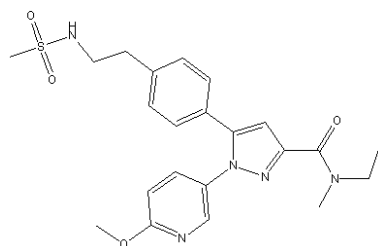
CHCl<sub>3</sub> (10 ml) 中、E 0 1 5 8 (100 mg) と Et<sub>3</sub>N (53 μl) の溶液に、MsCl (29 μl) を室温で添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を水とCHCl<sub>3</sub> に注いだ。水層を分離し、CHCl<sub>3</sub> で抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル (50 ml) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、E 0 1 9 6 75 mg (68%) を粉末として得た。

IR (film): 3284.2, 1513.9, 1319.1, 1240.0, 1151.3, 973.9cm<sup>-1</sup>。

実施例 1 9 7

【 0 4 6 1 】

【 化 1 3 7 】



( E 0 1 9 7 )

【 0 4 6 2 】

E 0 1 9 7 は、E 0 1 9 6 と同様の方法で、E 0 1 6 6 から調製した。

mp. 137-138

IR (KBr) : 3222, 1691, 1684, 1658, 1645, 1610, 1566, 1547, 1531cm<sup>-1</sup>

10

20

30

40

50

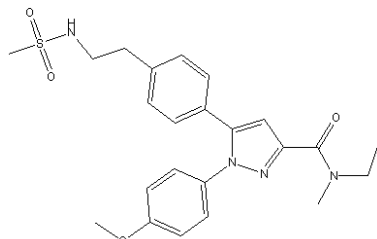
Mass (ESI+) : 458 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) 1.09-1.22(3H, m), 2.73-2.81(2H, m), 2.80(3H, s), 2.98, 3.28(3H, s), 3.09-3.30(2H, m), 3.48, 3.71(2H, q, J=7.0, 6.8 Hz), 3.87(3H, s), 6.88-6.93(2H, m), 7.10(1H, brs), 7.22(2H, d, J=8.5 Hz), 7.28(2H, d, J=8.5 Hz), 7.64-7.73(1H, m), 8.15(1H, d, J=2.5 Hz)

実施例 198

【0463】

【化138】



10

(E0198)

【0464】

E0198は、E0196と同様の方法で、E0167から調製した。

mp. 162-163

IR (KBr) : 3224, 1610, 1547, 1512cm<sup>-1</sup>

20

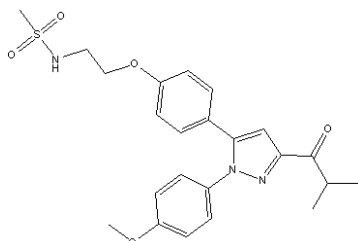
Mass (ESI+) : 457 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.08-1.22(3H, m), 2.76(2H, t, J=7.2 Hz), 2.80(3H, s), 2.98, 3.29(3H, s), 3.12-3.23(2H, m), 3.48, 3.73(2H, q, J=7.2, 6.9 Hz), 3.78(3H, s), 6.84, 6.87(1H, s), 6.98(2H, d, J=9.0 Hz), 7.09(1H, t, J=5.7 Hz), 7.16-7.26(6H, m)

実施例 199

【0465】

【化139】



30

(E0199)

【0466】

E0199は、E0196と同様の方法で、E0234から調製した。

白色粉末

mp. 155

IR (KBr) : 3265, 2974, 2937, 1682, 1612, 1512cm<sup>-1</sup>

40

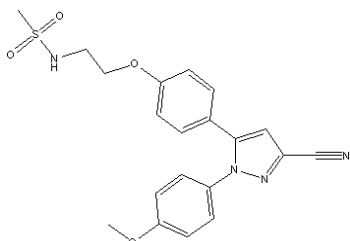
Mass (ESI+) : 458 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.15(6H, d, J=6.8 Hz), 2.94(3H, s), 3.27-3.36(2H, m), 3.68(1H, m), 3.79(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.5 Hz), 6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 6.98(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.19(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17-7.30(1H, overlapping)

実施例 200

【0467】

## 【化 1 4 0】



( E 0 2 0 0 )

## 【 0 4 6 8 】

10

E 0 2 0 0 は、E 0 1 9 6 と同様の方法で、E 0 2 3 5 から調製した。

白色粉末

mp. 149-153

IR (KBr) : 3321, 1693, 1658, 1647, 1610, 1547, 1510cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 413 (M+H)<sup>+</sup>

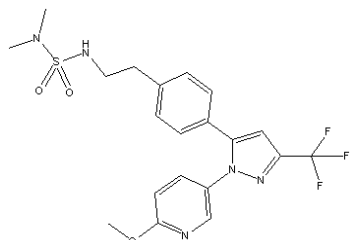
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.93(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 3.79(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.5 Hz), 6.95(2H, d, J=8.7 Hz), 7.01(2H, d, J=9.0 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=9.0 Hz), 7.31(1H, s), 7.15-7.31(1H, overlapping)

実施例 2 0 1

## 【 0 4 6 9 】

20

## 【化 1 4 1】



( E 0 2 0 1 )

## 【 0 4 7 0 】

30

E 0 2 0 1 は、E 0 1 9 6 と同様の方法で、E 0 2 9 4 から調製した。

IR (neat) : 3298, 2952, 2885, 1612, 1566, 1547, 1529cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 470 (M+H)<sup>+</sup>

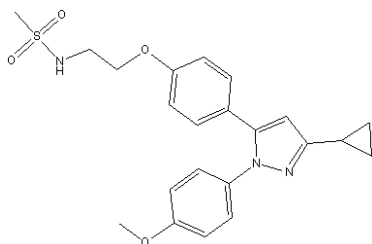
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.56(6H, s), 2.71-2.79(2H, m), 3.07-3.17(2H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.7 Hz), 7.18(1H, s), 7.19-7.30(5H, m), 7.77(1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 8.18(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 2 0 2

## 【 0 4 7 1 】

## 【化 1 4 2】

40



( E 0 2 0 2 )

## 【 0 4 7 2 】

E 0 2 0 2 は、E 0 1 9 6 と同様の方法で、E 0 3 2 2 から調製した。

白色粉末

50

mp. 166-168

IR (KBr) : 3093, 2964, 2873, 2854, 1614, 1516cm<sup>-1</sup>

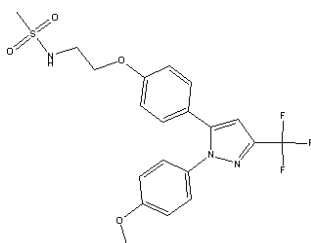
Mass (ESI+) : 428 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.68-0.76(2H, m), 0.85-0.95(2H, m), 1.92(1H, m), 2.93(3H, s), 3.27-3.36(2H, m), 3.76(3H, s), 3.98-4.04(2H, m), 6.25(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.7 Hz), 6.92(2H, d, J=8.9 Hz), 7.11(2H, d, J=8.7 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz), 7.27(1H, t, J=5.8 Hz)

実施例 2 0 3

【 0 4 7 3 】

【 化 1 4 3 】



10

( E 0 2 0 3 )

【 0 4 7 4 】

本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

20

MS(ESI+); 454.1(MH<sup>+</sup>)。

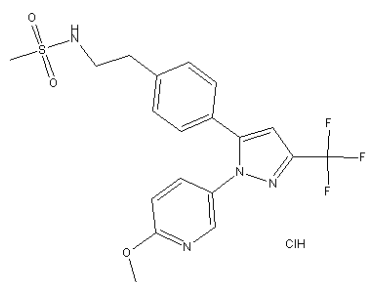
IR(KBr); 1612.2, 1515.8cm<sup>-1</sup>。

NMR(CDC1<sub>3</sub>), 3.03(3H, s), 3.51-3.59(2H, m), 3.82(3H, s), 4.10(2H, t, J=4.9 Hz), 6.68(1H, s), 6.82(1H, d, J=8.7 Hz), 6.88(1H, d, J=8.9 Hz), 7.15(1H, d, J=8.7 Hz), 7.22(1H, d, J=8.9 Hz)。

実施例 2 0 4

【 0 4 7 5 】

【 化 1 4 4 】



30

( E 0 2 0 4 )

【 0 4 7 6 】

本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 2.80(3H, s), 2.73-2.84(2H, m), 3.13-3.22(2H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=9.0 Hz), 7.08-7.13(1H, m), 7.19(1H, s), 7.22-7.33(4H, m), 7.76(1H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 8.19(1H, d, J=2.6 Hz)。

40

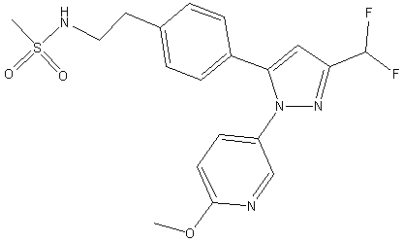
MS(ESI+), 463.1(M+Na)。

IR(KBr), 3136, 1614, 1554, 1144cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 0 5

【 0 4 7 7 】

## 【化 1 4 5】



( E 0 2 0 5 )

## 【 0 4 7 8 】

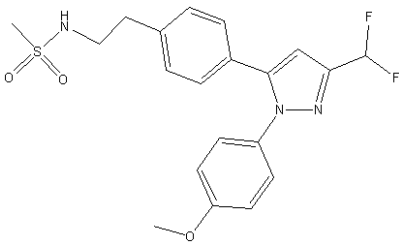
10

本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

## 実施例 2 0 6

## 【 0 4 7 9 】

## 【化 1 4 6】



20

( E 0 2 0 6 )

## 【 0 4 8 0 】

本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

mp: 134.2-134.5

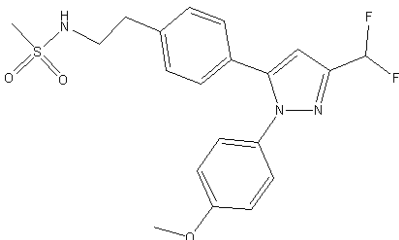
IR (film): 3284.2, 1610.3, 1513.9, 1457.9, 1321.0, 1251.6, 1151.3, 1083.8, 1031.7, 838.9, 802.2, 757.9 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 2 0 7

## 【 0 4 8 1 】

## 【化 1 4 7】

30



( E 0 2 0 7 )

## 【 0 4 8 2 】

本化合物は、E 0 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

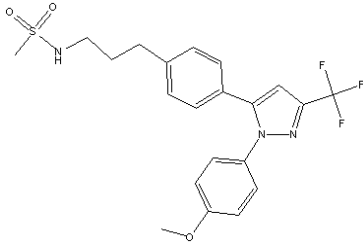
40

IR (film): 3286.11, 1606.41, 1513.85, 1457.92, 1319.07, 1251.58, 1153.22, 1081.87, 1029.80, 836.955 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 2 0 8

## 【 0 4 8 3 】

## 【化148】



(E0208)

## 【0484】

10

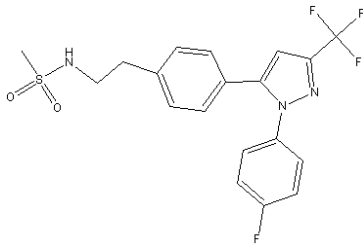
本化合物は、E0196と同様の方法で取得した。

IR(film): 3284.2, 1513.9, 1317.1, 1240.0, 1153.2cm<sup>-1</sup>。

実施例209

## 【0485】

## 【化149】



20

(E0209)

## 【0486】

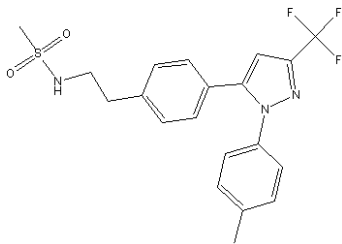
本化合物は、E0196と同様の方法で取得した。

IR(film): 3286.1, 1511.9, 1321.0, 1230.4, 1155.2, 975.8, 842.7, 756.0cm<sup>-1</sup>。

実施例210

## 【0487】

## 【化150】



30

(E0210)

## 【0488】

本化合物は、E0196と同様の方法で取得した。

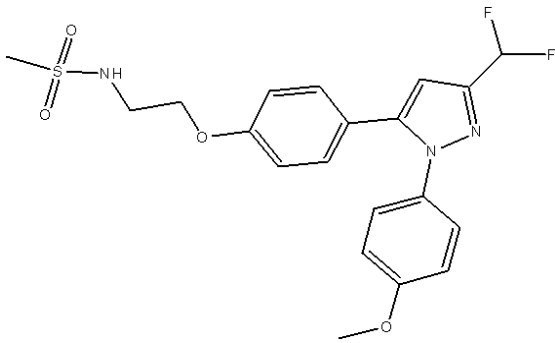
IR(film): 3284.2, 1511.9, 1469.5, 1321.0, 1236.2, 1153.2, 975.8, 821.5, 756.0cm<sup>-1</sup>。

40

実施例211

## 【0489】

## 【化 1 5 1】



10

( E 0 2 1 1 )

【 0 4 9 0 】

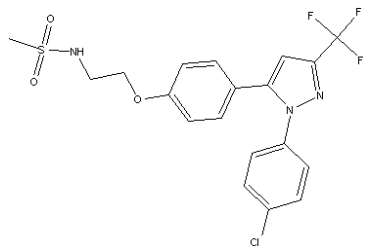
本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

IR (film): 3289.9, 1612.2, 1513.9, 1322.9, 1251.6, 1155.1, 1085.7, 1029.8, 975.8, 836.9, 796.4 cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 1 2

【 0 4 9 1 】

【化 1 5 2】



20

( E 0 2 1 2 )

【 0 4 9 2 】

本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

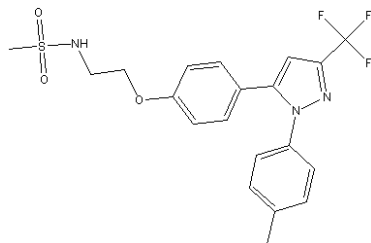
IR (film): 3266.8, 1612.2, 1469.5, 1321.0, 1240.0, 1153.2, 1097.3, 975.8, 835.0 cm<sup>-1</sup>。

30

実施例 2 1 3

【 0 4 9 3 】

【化 1 5 3】



40

( E 0 2 1 3 )

【 0 4 9 4 】

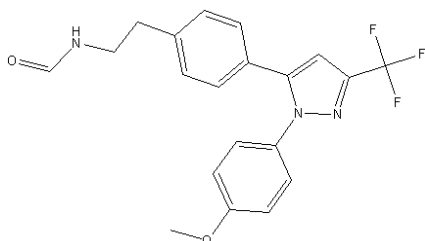
本化合物は、E 0 1 9 6 と同様の方法で取得した。

IR (film): 3288.0, 1612.2, 1322.9, 1240.0, 1153.2, 975.8, 946.9 cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 1 4

【 0 4 9 5 】

## 【化154】



(E0214)

## 【0496】

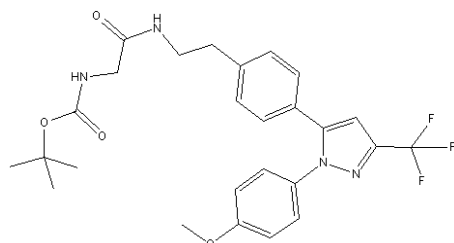
E0158 (180 mg)、ギ酸 (38 μl)、WSCD (155 mg)、Et3N (0.3 ml) および THF (5 ml) からなる混合物を室温で1時間攪拌した。水と EtOAc を加えた後、水層を分離し、EtOAc で2回抽出した。併合した有機層を 1N-HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Hex/EtOAc = 2:1) に付し、136 mg (70%) の E0214 を粉末として得た。

IR (film): 1670.1, 1513.9, 1238.1, 1160.9, 1130.1 cm<sup>-1</sup>。

実施例 215

## 【0497】

## 【化155】



(E0215)

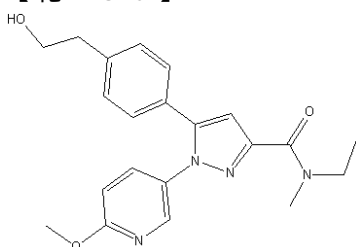
## 【0498】

E0158 (250 mg)、Boc Gly (132 mg)、WSCD (127 mg)、HOBt (110 mg)、Et<sub>3</sub>N (114 μl) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) からなる混合物を室温で攪拌した。15時間攪拌した後、反応混合物を水と CHCl<sub>3</sub> に注入した。水層を分離し、CHCl<sub>3</sub> で抽出した。併合した有機層を水および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧蒸発させた。残渣をシリカゲル (50 ml) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、結晶化して 325 mg (99%) の E0215 を油として得た。

実施例 216

## 【0499】

## 【化156】



(E0216)

## 【0500】

E0216 は、E0215 と同様の方法で調製した。

油

10

20

30

40

50



IR (neat) : 3431, 3421, 3404, 3400, 2939, 1614, 1570, 1547cm<sup>-1</sup>

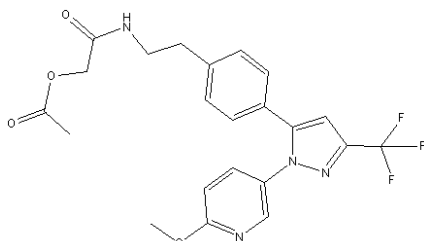
Mass (ESI+) : 381(M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.09-1.23(3H, m), 2.72(2H, t, J=6.9 Hz), 2.98,3.29(3H, s), 3.42-3.77(4H, m), 3.88(3H, s), 6.86-6.93(2H, m), 7.19(2H, d, J=8.5 Hz), 7.24(2H, d, J=8.5 Hz), 7.65-7.74(1H, m), 8.15(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 2 1 7

【 0 5 0 1 】

【 化 1 5 7 】



10

( E 0 2 1 7 )

【 0 5 0 2 】

E 0 2 1 7 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で、E 0 2 9 4 およびアセトキシ酢酸から調製した。

油

20

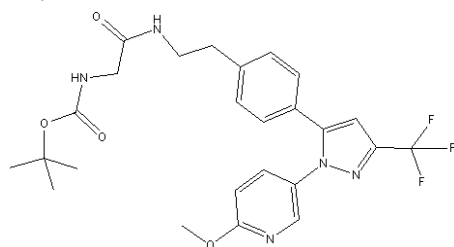
Mass (ESI+) : 463(M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.07(3H, s), 2.69-2.77(2H, m), 3.24-3.33(2H, m), 3.88(3H, s), 4.40(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.7 Hz), 7.18(1H, s), 7.24(4H, s), 7.75(1H, dd, J=2.7,8.7 Hz), 8.10(1H, t, J=5.6 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 1 8

【 0 5 0 3 】

【 化 1 5 8 】



30

( E 0 2 1 8 )

【 0 5 0 4 】

E 0 2 1 8 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で、E 0 2 9 4 および N - tert - ブトキシカルボニルグリシンから、トリエチルアミンの代わりに N - メチルモルホリン 55.8 mg を用いて調製した。

無定形粉末

40

IR (neat) : 3315, 1707, 1693, 1684, 1676, 1658, 1649, 1624, 1614, 1564, 1547, 1533, 1510, 1500cm<sup>-1</sup>

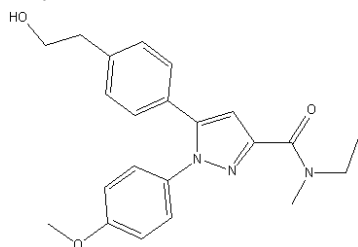
Mass (ESI+) : 520 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 2.67-2.75(2H, m), 3.22-3.33(2H, m), 3.47(2H, d, J=6.0 Hz), 3.88(3H, s), 6.80-7.00(1H, overlapping), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.17(1H, s), 7.24(4H, s), 7.75(1H, dd, J=8.8,2.7 Hz), 7.86(1H, t, J=5.6 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 1 9

【 0 5 0 5 】

## 【化159】



(E0219)

## 【0506】

E0219は、E0215と同様の方法で調製した。

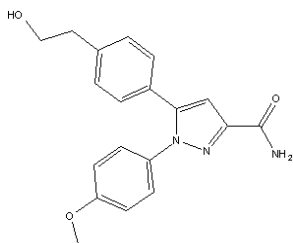
油

IR (KBr) : 3329, 3313, 3303, 1620, 1564, 1547, 1512 cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 380 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.08-1.22(3H, m), 2.71(2H, t, J=6.9 Hz), 2.97,3.29(3H, s), 3.42-3.78(4H, m), 3.78(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 6.82,6.85(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12-7.27(6H, m)

実施例220

## 【0507】

## 【化160】



(E0220)

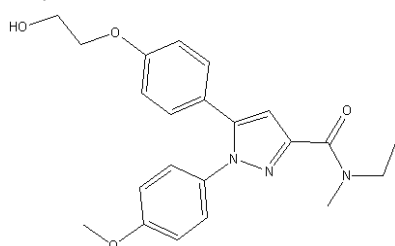
## 【0508】

E0220は、E0215と同様の方法で調製した。

実施例221

## 【0509】

## 【化161】



(E0221)

## 【0510】

E0221は、E0215と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 95-101

IR (KBr) : 3421, 1693, 1647, 1603, 1566, 1549, 1516cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 396 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.08-1.22(3H, m), 2.97,3.29(3H, s), 3.42-3.74(4H, m), 3.78(3H, s), 3.95-4.00(2H, m), 4.86(1H, t, J=5.4 Hz), 6.78,6.81(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.23(2H, d, J=8.8 Hz)

10

20

30

40

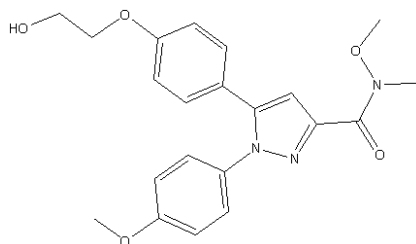
50

8 Hz)

## 実施例 2 2 2

【 0 5 1 1 】

【 化 1 6 2 】



10

( E 0 2 2 2 )

【 0 5 1 2 】

E 0 2 2 2 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で調製した。

白色粉末

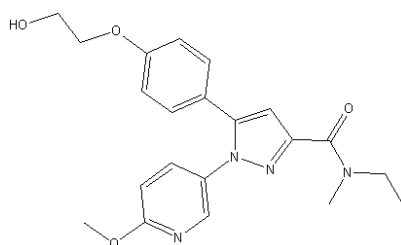
Mass (ESI+) : 398 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.38(3H, s), 3.65-3.74(2H, m), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 3.95-4.01(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.89(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, s, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz)

## 実施例 2 2 3

【 0 5 1 3 】

【 化 1 6 3 】



20

( E 0 2 2 3 )

【 0 5 1 4 】

E 0 2 2 3 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 110-111

IR (KBr) : 3425, 2979, 2945, 1606, 1570, 1549cm<sup>-1</sup>

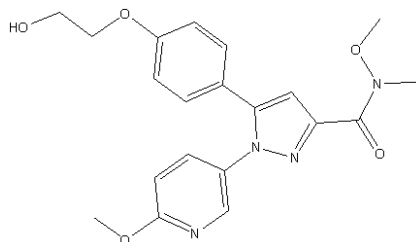
Mass (ESI+) : 397 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.09-1.23(3H, m), 2.98,3.28(3H, s), 3.42-3.73(4H, m), 3.87(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.3 Hz), 6.82-6.97(4H, m), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.63-7.72(1H, m), 8.14(1H, d, J=2.6 Hz)

## 実施例 2 2 4

【 0 5 1 5 】

【 化 1 6 4 】



40

( E 0 2 2 4 )

50

## 【 0 5 1 6 】

E 0 2 2 4 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で調製した。

白色粉末

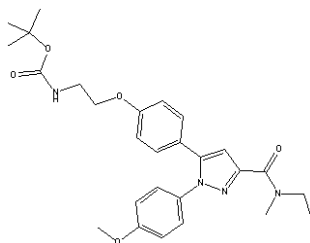
Mass (ESI+) : 399 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.37(3H, s), 3.66-3.74(2H, m), 3.77(3H, s), 3.88(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.5 Hz), 6.88-6.97(4H, m), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.69(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 2 5

## 【 0 5 1 7 】

## 【 化 1 6 5 】



( E 0 2 2 5 )

## 【 0 5 1 8 】

E 0 2 2 5 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で調製した。

白色粉末

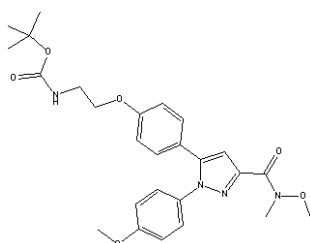
Mass (ESI+) : 495(M+H)+

400MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.12, 1.18(3H, t, J=7.0 Hz), 1.37(9H, s), 2.97, 3.29(3H, s), 3.24-3.28(2H, m), 3.48, 3.45(2H, q, J=7.0 Hz), 3.78(3H, s), 3.95(2H, t, J=5.7 Hz), 6.78, 6.81(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00(1H, overlapping), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.23(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 2 6

## 【 0 5 1 9 】

## 【 化 1 6 6 】



( E 0 2 2 6 )

## 【 0 5 2 0 】

E 0 2 2 6 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 497 (M+H)+

400MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.25-3.29(2H, m), 3.37(3H, brs), 3.76(3H, s), 3.78(3H, s), 3.95(2H, t, J=5.7 Hz), 6.88(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 6.97-7.00(1H, br), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 2 7

## 【 0 5 2 1 】

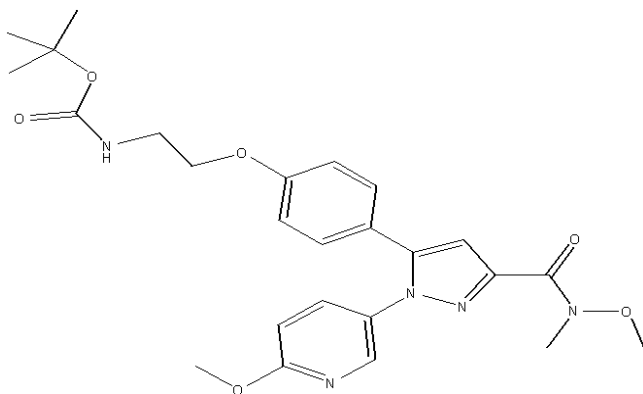
10

20

30

40

## 【化 1 6 7】



( E 0 2 2 7 )

## 【 0 5 2 2 】

E 0 2 2 7 は、E 0 2 1 5 と同様の方法で調製した。

白色粉末

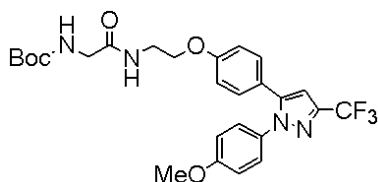
Mass (ESI+) : 498 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.37(3H, s), 3.77(3H, s), 3.88(3H, s), 3.93-3.99(2H, m), 6.88-7.05(5H, m), 7.22(2H, d, J=8.6 Hz), 7.69(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 2 8

## 【 0 5 2 3 】

## 【化 1 6 8】



( E 0 2 2 8 )

## 【 0 5 2 4 】

本化合物は、E 0 2 1 5 と同様の方法で、油 ( 3 7 1 . 9 m g 、 9 6 % ) として取得した。

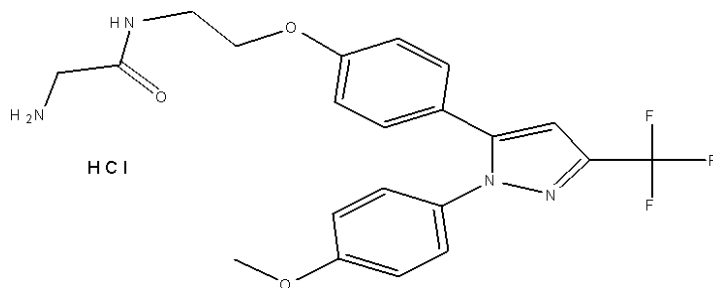
NMR(CDC1<sub>3</sub>) ; 1.43(9H, s), 3.65-3.73(2H, m), 3.79-3.82(2H, m), 3.82(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.2 Hz), 6.67(1H, s), 6.79-6.89(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+); 557.2(M+Na)。

実施例 2 2 9

## 【 0 5 2 5 】

## 【化 1 6 9】



( E 0 2 2 9 )

## 【 0 5 2 6 】

本化合物は、E 0 2 8 9 と同様の方法で、白色粉末として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) , 3.49-3.63(4H, m), 3.79(3H, s), 4.03(2H, t, J=4.8 Hz), 6.92-7.08(5H, 50

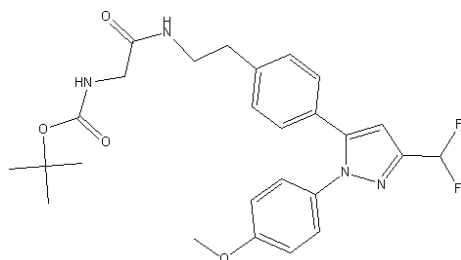
m), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz).  
MS(ESI<sup>-</sup>), 433.2(M-H).

IR(KBr); 1683cm<sup>-1</sup>.

実施例 2 3 0

【 0 5 2 7 】

【 化 1 7 0 】



10

( E 0 2 3 0 )

【 0 5 2 8 】

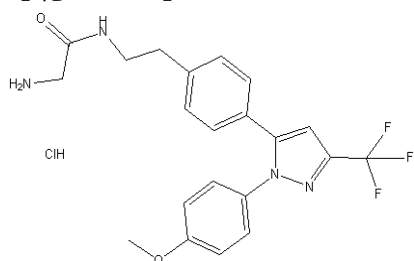
本化合物は、E 0 2 1 5 と同様の方法で取得した。

IR (film): 3320.82, 1706.69, 1668.12, 1515.77, 1249.65, 1168.65, 1031.73 cm<sup>-1</sup>.

実施例 2 3 1

【 0 5 2 9 】

【 化 1 7 1 】



20

( E 0 2 3 1 )

【 0 5 3 0 】

4 N H C l 含有ジオキサン ( 5 . 8 m l ) 中、E 0 2 1 5 ( 3 0 0 m g ) の混合物を室温で 1 . 0 時間攪拌した。その後、反応混合物を減圧下に蒸発させ、2 6 0 m g ( 9 9 % ) の E 0 2 3 1 を無定形物として得た。

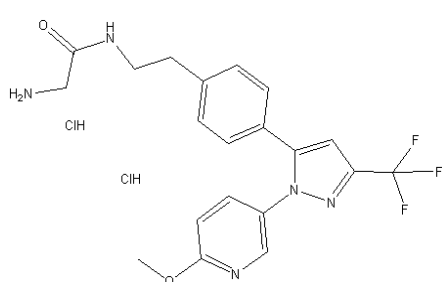
30

IR(film): 3226.3, 1679.7, 1513.9, 1251.6, 1083.8, 1029.8, 837.0cm<sup>-1</sup>.

実施例 2 3 2

【 0 5 3 1 】

【 化 1 7 2 】



40

( E 0 2 3 2 )

【 0 5 3 2 】

E 0 2 3 2 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

白色粉末

IR (KBr) : 3458, 3435, 3404, 3244, 3078, 3026, 1671, 1614, 1579, 1566, 1554, 1500cm<sup>-1</sup>

50

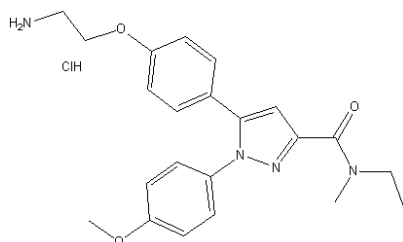
Mass (ESI+) : 420 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.71-2.79(2H, m), 3.30-3.41(2H, m), 3.44-3.54(2H, m), 3.88(3H, s), 6.93(1H, d, J=8.7 Hz), 7.22(1H, s), 7.22-7.33(4H, m), 7.77(1H, d, J=2.7,8.7 Hz), 8.10(2H, br), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz), 8.55(1H, t, J=5.4 Hz)

実施例 2 3 3

【 0 5 3 3 】

【 化 1 7 3 】



10

( E 0 2 3 3 )

【 0 5 3 4 】

E 0 2 3 3 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 207-209

IR (KBr) : 2966, 2933, 2871, 2750, 1606, 1566, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>

20

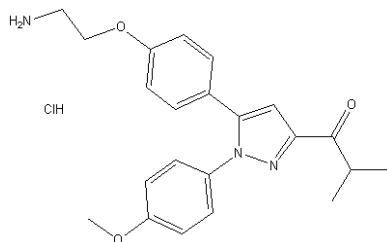
Mass (ESI+) : 395 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.08-1.22(3H, m), 2.97,3.29(3H, s), 3.17-3.22(2H, m), 3.40-3.80(2H, m), 3.78(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 6.80,6.83(1H, s), 6.94-7.01(4H, m), 7.18-7.26(4H, m), 8.13(2H, brs)

実施例 2 3 4

【 0 5 3 5 】

【 化 1 7 4 】



30

( E 0 2 3 4 )

【 0 5 3 6 】

E 0 2 3 4 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 129-142

IR (KBr) : 3471, 3437, 2968, 2933, 1674, 1639, 1631, 1612, 1545, 1512cm<sup>-1</sup>

40

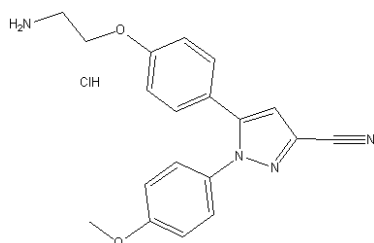
Mass (ESI+) : 380 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.15(6H, d, J=6.9 Hz), 3.16-3.22(2H, m), 3.68(1H, m), 3.79(3H, s), 4.15-4.20(2H, m), 6.94-7.05(5H, m), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.29(2H, d, J=8.9 Hz), 8.15(2H, brs)

実施例 2 3 5

【 0 5 3 7 】

## 【化 1 7 5】



( E 0 2 3 5 )

## 【 0 5 3 8 】

E 0 2 3 5 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

白色粉末

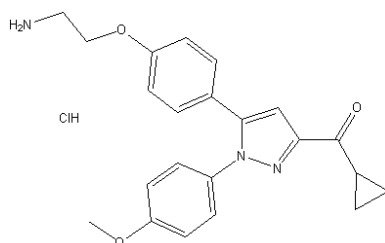
mp. 186-189

IR (KBr) : 3209, 3136, 2968, 2873, 1647, 1610, 1547, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 335 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.19(2H, t, J=4.9 Hz), 3.79(3H, s), 4.18(2H, t, J=4.9 Hz), 6.96-7.05(4H, m), 7.21(2H, d, J=8.8 Hz), 7.29(2H, d, J=9.0 Hz), 7.32(1H, s), 8.16(2H, brs)

実施例 2 3 6

## 【 0 5 3 9 】

## 【化 1 7 6】



( E 0 2 3 6 )

## 【 0 5 4 0 】

E 0 2 3 6 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

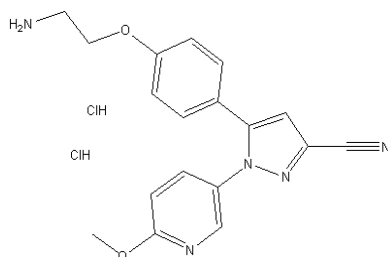
白色粉末

Mass (ESI+) : 378 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.04(4H, d, J=6.1 Hz), 3.04(1H, m), 3.14-3.22(2H, m), 3.80(3H, s), 4.15-4.21(2H, m), 6.93-7.05(5H, m), 7.23(2H, d, J=8.6 Hz), 7.31(2H, d, J=8.9 Hz), 8.15(2H, brs)

実施例 2 3 7

## 【 0 5 4 1 】

## 【化 1 7 7】



( E 0 2 3 7 )

## 【 0 5 4 2 】

E 0 2 3 7 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

無定形粉末

10

20

30

40

50



IR (KBr) : 3433, 3425, 3404, 3043, 3028, 3022, 2962, 1658, 1612cm<sup>-1</sup>

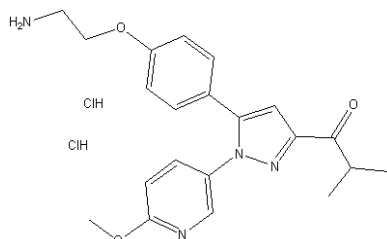
Mass (ESI+) : 336 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.15-3.24(2H, m), 3.88(3H, s), 4.16-4.22(2H, m), 6.94(1H, d, J=8.8 Hz), 7.01(2H, d, J=8.7 Hz), 7.25(2H, d, J=8.7 Hz), 7.36(1H, s), 7.75(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.10-8.30(2H, br), 8.20(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 2 3 8

【 0 5 4 3 】

【 化 1 7 8 】



10

( E 0 2 3 8 )

【 0 5 4 4 】

E 0 2 3 8 は、E 0 2 3 1 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 156-161

20

IR (KBr) : 2970, 1676, 1647, 1612, 1550, 1500cm<sup>-1</sup>

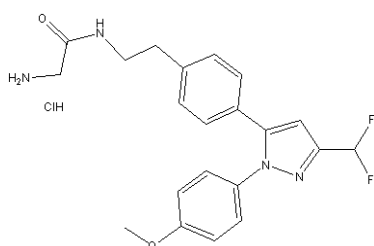
Mass (ESI+) : 381 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.16(6H, d, J=6.9 Hz), 3.15-3.24(2H, m), 3.68(1H, m), 3.88(3H, s), 4.16-4.22(2H, m), 6.91-7.06(4H, m), 7.26(2H, d, J=8.7 Hz), 7.75(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.18(1H, d, J=2.7 Hz), 8.22(2H, brs)

実施例 2 3 9

【 0 5 4 5 】

【 化 1 7 9 】



30

( E 0 2 3 9 )

【 0 5 4 6 】

本化合物は、E 0 2 3 1 と同様の方法で取得した。

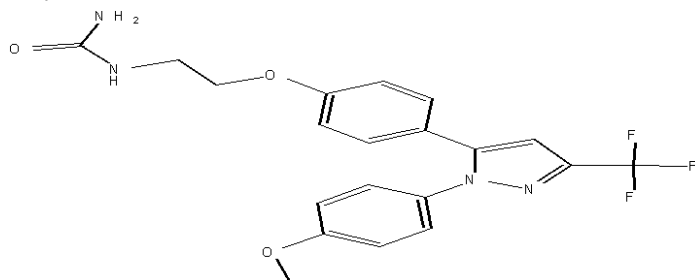
IR (film) : 3220.5, 1679.7, 1513.9, 1461.8, 1251.6, 1081.9, 1029.8, 837.0, 800.3 cm<sup>-1</sup>。

40

実施例 2 4 0

【 0 5 4 7 】

## 【化180】



(E0240)

10

## 【0548】

E0267 (75.2 mg) とジクロロメタン (1 ml) との溶液に、トリエチルアミン (30.4 ml) およびイソシアン酸トリメチルシリル (36.9 ml) を 0 で加えた。5時間攪拌した後、混合物に水を加えて反応停止させ、ジクロロメタンで抽出した。併合した有機層を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧蒸発させて油を得た。これを調製用 TLC (1 mm、酢酸エチル) により精製し、油を得た。この油をイソプロピルエーテル、酢酸エチルおよびヘキサンの混液から結晶化し、E0240 (39.1 mg、51.2%) を白色固体として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 3.27-3.32(2H, m), 3.79(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.6 Hz), 5.52(2H, brs, NH<sub>2</sub>), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz, NH), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.07(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)。

20

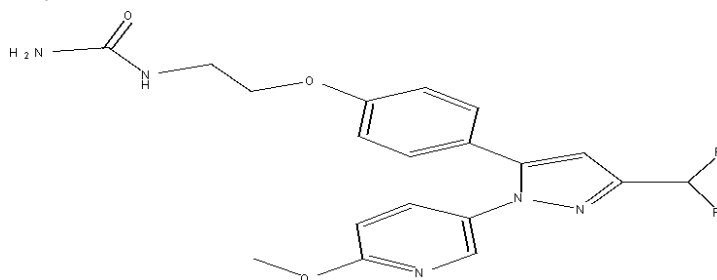
MS(ESI+); 443.2(M+Na)。

IR(KBr), 1685.5, 1656.6cm<sup>-1</sup>。

## 実施例241

## 【0549】

## 【化181】



30

(E0241)

## 【0550】

E0241は、E0240と同様の方法でE0194から調製した。

白色粉末

mp. 139-140

IR (KBr) : 3458, 3342, 1691, 1647, 1604, 1572, 1529cm<sup>-1</sup>

40

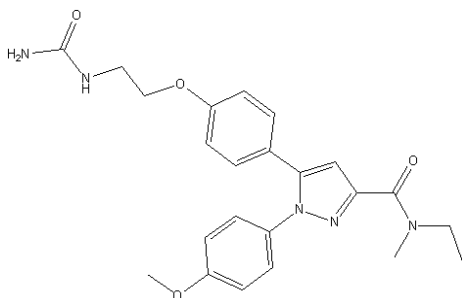
Mass (ESI+) : 404 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.28-3.36(2H, m), 3.87(3H, s), 3.92-3.98(2H, m), 5.52(2H, brs), 6.15(1H, t, J=5.5 Hz), 6.88-6.98(4H, m), 7.10(1H, t, J=54.4 Hz), 7.22(2H, d, J=8.7 Hz), 7.69(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.7 Hz)

## 実施例242

## 【0551】

## 【化 1 8 2】



( E 0 2 4 2 )

## 【 0 5 5 2】

E 0 2 4 2 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 108-113

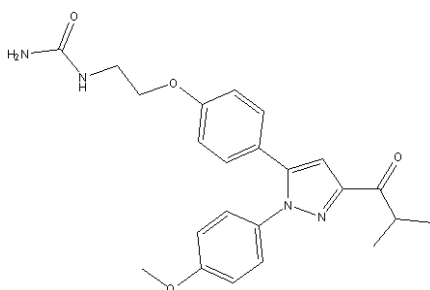
IR (KBr) : 3492, 3435, 3425, 3359, 3298, 1647, 1614, 1564, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 438 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.08-1.22(3H, m), 2.97, 3.29(3H, s), 3.20-3.85(4H, m), 3.78(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.5 Hz), 5.53(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz), 6.79, 6.81(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.23(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 4 3

## 【 0 5 5 3】

## 【化 1 8 3】



( E 0 2 4 3 )

## 【 0 5 5 4】

E 0 2 4 3 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で E 0 2 3 4 から調製した。

白色粉末

mp. 144-145

IR (KBr) : 3435, 3369, 3176, 2970, 1674, 1612, 1547, 1514cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 423 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.15(6H, d, J=6.9 Hz), 3.27-3.36(2H, m), 3.68(1H, m), 3.79(3H, s), 3.90-3.97(2H, m), 5.53(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz), 6.92(2H, d, J=8.7 Hz), 6.98(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 4 4

## 【 0 5 5 5】

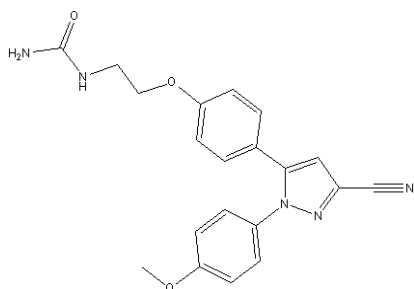
10

20

30

40

## 【化 1 8 4】



( E 0 2 4 4 )

## 【 0 5 5 6】

E 0 2 4 4 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で E 0 2 3 5 から調製した。

白色粉末

mp. 187-190

IR (KBr) : 3379, 3201, 1649, 1614, 1579, 1527, 1506cm<sup>-1</sup>

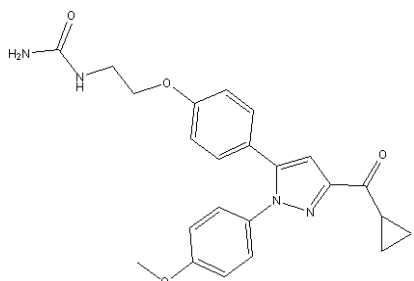
Mass (ESI+) : 378 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.27-3.34(2H, m), 3.79(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.5 Hz), 5.52(2H, brs), 6.14(1H, t, J=5.6 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.31(3H, m)

実施例 2 4 5

## 【 0 5 5 7】

## 【化 1 8 5】



( E 0 2 4 5 )

## 【 0 5 5 8】

E 0 2 4 5 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 136-137

IR (KBr) : 3433, 3342, 3221, 1658, 1612, 1581, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 421 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.04(4H, d, J=6.2 Hz), 3.03(1H, m), 3.27-3.36(2H, m), 3.80(3H, s), 3.90-3.97(2H, m), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.6 Hz), 6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 6.97(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.19(2H, d, J=8.8 Hz), 7.30(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 4 6

## 【 0 5 5 9】

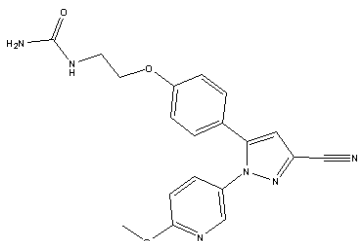
10

20

30

40

## 【化 1 8 6】



( E 0 2 4 6 )

## 【 0 5 6 0 】

E 0 2 4 6 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 173-176

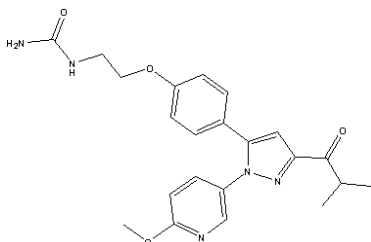
IR (KBr) : 3473, 3334, 1630, 1624, 1601, 1583cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 379 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.27-3.36(2H, m), 3.88(3H, s), 3.92-3.98(2H, m), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.7 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 6.97(2H, d, J=8.8 Hz), 7.21(2H, d, J=8.8 Hz), 7.35(1H, s), 7.73(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.20(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 4 7

## 【 0 5 6 1 】

## 【化 1 8 7】



( E 0 2 4 7 )

## 【 0 5 6 2 】

E 0 2 4 7 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 145-147

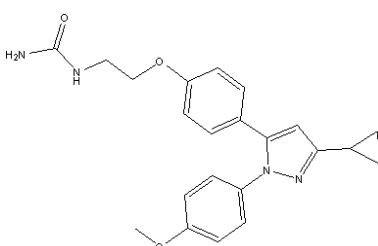
IR (KBr) : 3367, 3174, 2972, 1689, 1674, 1610, 1566, 1502cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 424 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.16(6H, d, J=6.9 Hz), 3.28-3.37(2H, m), 3.68(1H, m), 3.88(3H, s), 3.92-3.98(2H, m), 5.52(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz), 6.93(1H, d, J=8.7 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.02(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.73(1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz) ]

実施例 2 4 8

## 【 0 5 6 3 】

## 【化 1 8 8】



10

20

30

40

50

( E 0 2 4 8 )

【 0 5 6 4 】

E 0 2 4 8 は、E 0 2 4 0 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 150.8-151.0

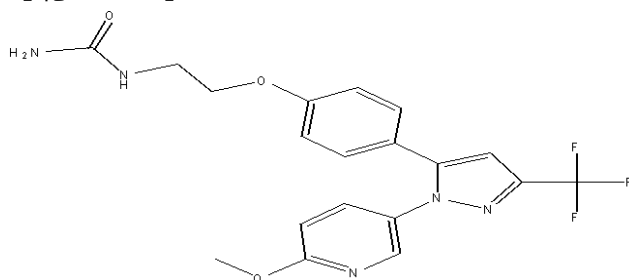
IR (KBr) : 3496, 3361, 3294, 1705, 1674, 1647, 1603, 1581, 1568, 1554, 1516cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 393 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.71-0.77(2H, m), 0.85-0.92(2H, m), 1.92(1H, m), 3.27-3.37(2H, m), 3.76(3H, s), 3.92(2H, t, J=5.5 Hz), 5.51(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.5 Hz), 6.24(1H, s), 6.86-6.96(4H, m), 7.07-7.15(4H, m)

10

実施例 2 4 9

【 0 5 6 5 】

【 化 1 8 9 】



20

( E 0 2 4 9 )

【 0 5 6 6 】

本化合物は、E 0 2 4 0 と同様の方法で無定形物として取得した。

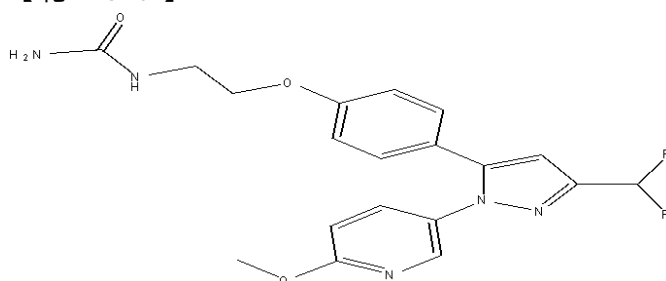
NMR(CDC1<sub>3</sub>) , 3.56-3.64(2H, m), 3.94(3H, s), 4.04(2H, t, J=4.9 Hz), 4.50(2H, brs, NH<sub>2</sub>), 6.69(1H, s), 6.76(1H, d, J=8.8 Hz), 6.84(2H, d, J=8.8 Hz), 7.12(2H, d, J=8.8 Hz), 7.58(1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.05(1H, d, J=2.8 Hz)。MS(ESI<sup>+</sup>), 444.1 (M+Na)<sup>+</sup>. IR(KBr); 1650.8, 1608.3cm<sup>-1</sup>。LCMS(ESI<sup>+</sup>), 422.27(MH<sup>+</sup>)。

実施例 2 5 0

30

【 0 5 6 7 】

【 化 1 9 0 】



40

( E 0 2 5 0 )

【 0 5 6 8 】

本化合物は、E 0 2 4 0 と同様の方法で白色粉末として取得した。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) , 3.55-3.63(2H, m), 3.93(3H, s), 4.04(2H, t, J=5.1 Hz), 4.55(2H, brs, NH<sub>2</sub>), 5.23(1H, brt, J=5.4 Hz, NH), 6.67(1H, s), 6.75(1H, t, J=5.5 Hz), 6.75(1H, d, J=8.4 Hz), 6.88(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.56(1H, d, J=8.4, 2.9 Hz), 8.04(1H, d, J=2.9 Hz)。LCMS(ESI<sup>+</sup>), 404.39(MH<sup>+</sup>)。IR(KBr) 1649cm<sup>-1</sup>

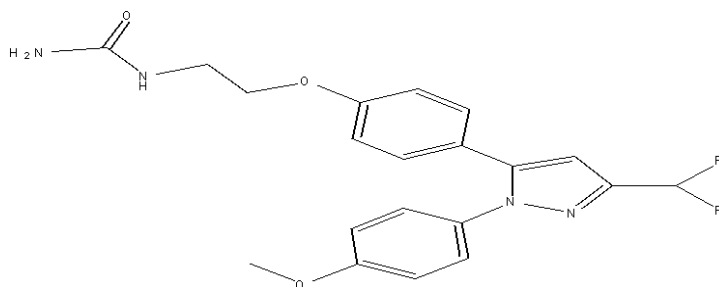
MP, 141.5 - 142.1 。

50

## 実施例 2 5 1

【 0 5 6 9 】

【 化 1 9 1 】



10

( E 0 2 5 1 )

【 0 5 7 0 】

本化合物は、E 0 2 4 0 と同様の方法で粉末として取得した。

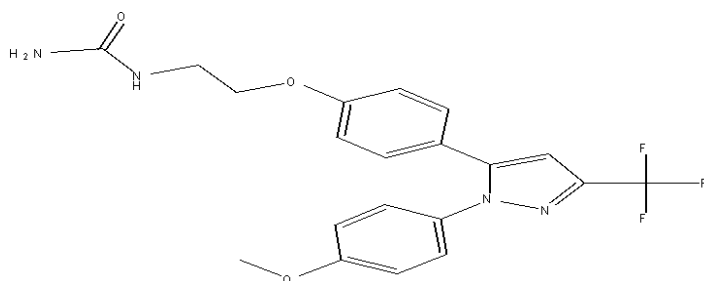
NMR(CDC13), 3.56-3.64(2H, m), 3.82(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.0 Hz), 4.42(2H, brs), 6.65(1H, s), 6.76(1H, t, J=55 Hz), 6.79-6.89(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.7 Hz), 7.20(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+), 425(M+Na)+。

## 実施例 2 5 2

【 0 5 7 1 】

【 化 1 9 2 】



20

( E 0 2 5 2 )

【 0 5 7 2 】

E 0 2 6 7 ( 1 5 . 3 g )、エタノール ( 7 5 m l ) および塩化水素水溶液 ( 1 N、2 2 0 m l ) からなる溶液に、シアン化ナトリウム ( 1 4 . 4 g ) と水 ( 3 0 0 m l ) からなる溶液を 4 5 °C で 5 分間掛けて滴下した。4 5 °C で 4 時間攪拌した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した。併合した有機層を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて粉末を得た。この粉末を酢酸エチルとヘキサンから室温 ~ 7 0 °C で結晶化し、E 0 2 5 2 を粉末 ( 1 2 . 6 2 8 g、8 1 . 2 % ) として得た。

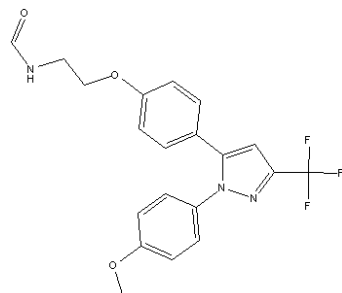
30

本化合物の物理データは以前に取得した標準試料に一致した。

## 実施例 2 5 3

【 0 5 7 3 】

【 化 1 9 3 】



40

50

( E 0 2 5 3 )

【 0 5 7 4 】

E 0 2 6 7 ( 2 0 0 m g ) とメタノール ( 1 m l ) の溶液に、室温でナトリウムメトキシドメタノール溶液 ( 5 . 2 M 、 0 . 1 m l ) を加えた。2 0 分間攪拌後、混合物を蒸発させ、残渣を得た。この残渣にテトラヒドロフランを加え、混合物を濾過し、蒸発させて油を得た。この油を酢酸エチル ( 2 m l ) に溶かし、室温で一夜攪拌した。混合物を蒸発させ、調製用 T L C ( 1 m m 、 5 0 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製して油を得、これをイソプロピルエーテル、酢酸エチル、およびヘキサンから結晶化し、E 0 2 5 3 ( 1 6 2 . 8 m g 、 8 3 % ) を白色粉末として得た。

NMR(CDC13), 3.68-3.76(2H, m), 3.82(3H, s), 4.06(2H, t, J=5.0 Hz), 6.68(1H, s), 6.80-6.89(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz), 8.22(1H, s).

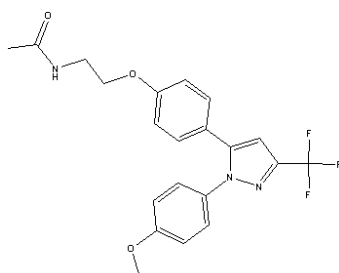
MS(ESI+), 428.2(M+Na)。

IR(KBr), 1660.4, 1614.1cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 5 4

【 0 5 7 5 】

【 化 1 9 4 】



( E 0 2 5 4 )

【 0 5 7 6 】

ジクロロメタン ( 9 m l ) 中、E 0 2 6 7 ( 8 0 0 m g ) とトリエチルアミン ( 0 . 7 m l ) の溶液に、0 で塩化アセチル ( 0 . 1 8 m l ) を滴下した。室温で1時間攪拌した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した ( × 3 ) 。併合した有機層を塩化水素水溶液 ( 1 N ) 、水および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油を得、これをカラムクロマトグラフィー ( S i O 2 : 1 0 0 m l ; 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出 ) で精製し、油を得た。その油を酢酸エチルとヘキサンの混液から50 で結晶化してE 0 2 5 4 ( 7 6 8 . 6 m g 、 9 4 . 8 % ) を固体として得た。

NMR(CDC13). 2.01(3H, s), 3.62-3.70(2H, m), 3.82(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.0 Hz), 6.67(1H, s), 6.80-6.91(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

MP; 109.8 - 110.2

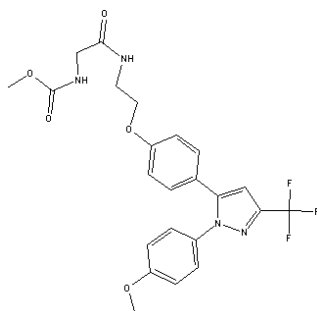
IR(KBr), 1649cm<sup>-1</sup>。

MS(ESI+) .442.1(M+Na)。

実施例 2 5 5

【 0 5 7 7 】

【 化 1 9 5 】



10

20

30

40

50



( E 0 2 5 5 )

【 0 5 7 8 】

本化合物は、E 0 2 5 4 と同様の方法で油として取得した。

NMR(CDC13), 3.69(3H, s), 3.65-3.73(2H, m), 3.82(3H, s), 3.86(2H, d, J=5.9 Hz), 4.04(2H, t, J=5.1 Hz), 6.67(1H, s), 6.80-6.89(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.5 Hz), 7.22(2H, d, J=8.9 Hz)。

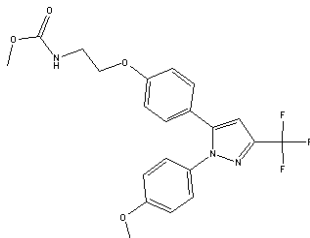
MS(ESI+) .515.2(M+Na)。

IR(KBr, 20727-10), 1722.1, 1710.6, 1673.9cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 5 6

【 0 5 7 9 】

【 化 1 9 6 】



10

( E 0 2 5 6 )

【 0 5 8 0 】

本化合物は、E 0 2 5 4 と同様の方法で油 ( 8 2 m g 、 7 8 % ) として取得した。

MS(ESI+) .458.2(M+Na)。

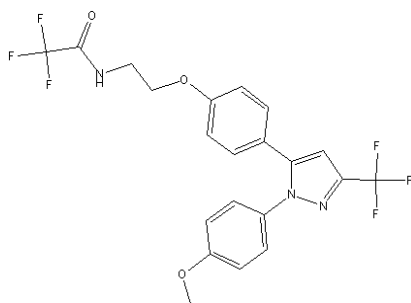
IR(Neat), 1699cm<sup>-1</sup>。

NMR(CDC13); 3.54-3.62(2H, m), 3.69(3H, s), 3.82(3H, s), 4.02(2H, t), 6.67(1H, s), 6.80-6.89(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

実施例 2 5 7

【 0 5 8 1 】

【 化 1 9 7 】



30

( E 0 2 5 7 )

【 0 5 8 2 】

ジクロロメタン ( 1 m l ) 中、E 0 2 7 5 ( 9 7 . 5 m g ) およびピリジン ( 0 . 1 4 m l ) の溶液に、無水トリフルオロ酢酸 ( 6 0 . 6 m l ) を 0 で加えた。室温で一夜攪拌した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 0 . 5 m l ) を加えて反応を停止させ、ケミリュート ( Chemelute ) 1 0 0 1 ( バリオン ) により濾過、調製用 T L C ( 1 m m 、 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製し、E 0 2 5 7 ( 9 2 . 5 m g 、 7 6 % ) を固体として得た。

40

MS(ESI+), 496.1(M+Na)。

IR(KBr), 1705cm<sup>-1</sup>。

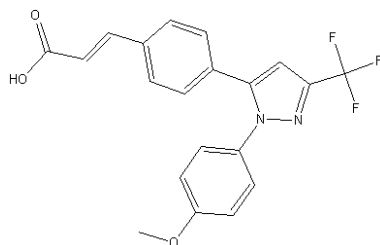
NMR(CDC13), 3.75-3.87(2H, m), 3.82(3H, s), 4.10(4.8H, t), 6.68(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.8 Hz), 6.88(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 5 8

【 0 5 8 3 】

50

## 【化198】



(E0258)

## 【0584】

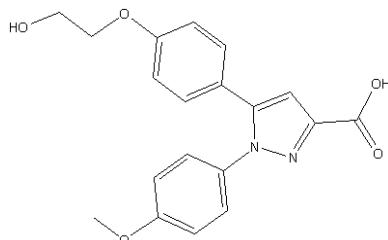
E0327 (400 mg) と THF (5 ml) との溶液に、1 N - NaOH (2.5 ml) を室温で滴下した。混合物を一夜攪拌し、次いで、1 N - HCl および CHCl<sub>3</sub> で反応停止した。有機層を分離し、水層を CHCl<sub>3</sub> で 2 回抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で蒸発させた。残渣を IPE で洗い、273 mg (70.7%) の E0258 を得た。

IR (film): 2971.8, 1683.6, 1629.6, 1515.8, 1315.2, 1230.4, 1159.0, 1132.0, 977.7, 835.0cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 259

## 【0585】

## 【化199】



(E0259)

## 【0586】

E0259 は、E0258 と同様の方法で調製した。

白色粉末

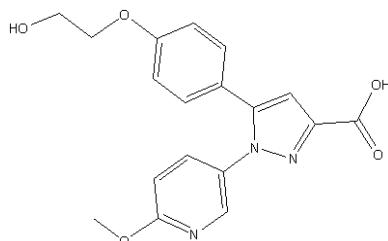
Mass (ESI<sup>+</sup>): 355 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3.63-3.78(2H, m), 3.79(3H, s), 3.95-4.00(2H, m), 4.86(1H, brs), 6.91(2H, d, J=8.7 Hz), 6.95(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.7 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz), 12.88(1H, brs)

## 実施例 260

## 【0587】

## 【化200】



(E0260)

## 【0588】

E0260 は、E0258 と同様の方法で調製した。

白色粉末

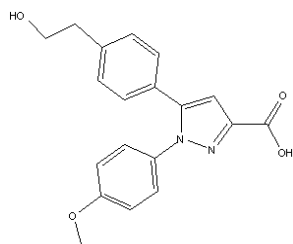
Mass (ESI<sup>+</sup>): 356 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.69-3.79(2H, m), 3.88(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.87(1H, br), 6.89-7.00(4H, m), 7.20(2H, d, J=8.8 Hz), 7.70(1H, dd, J=2.6,8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.6 Hz), 12.97(1H, br)

実施例 2 6 1

【 0 5 8 9 】

【 化 2 0 1 】



10

( E 0 2 6 1 )

【 0 5 9 0 】

E 0 2 6 1 は、E 0 2 5 8 と同様の方法で E 0 1 0 9 から調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 339(M+H)+

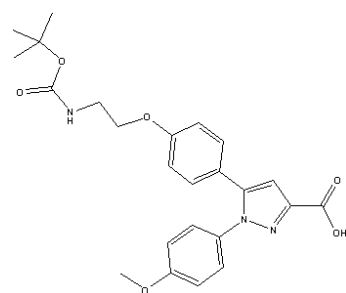
200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.70(2H, t, J=6.9 Hz), 3.59(2H, t, J=6.9 Hz), 3.79(3H, s), 4.64(1H, brs), 6.96-7.03(3H, m), 7.12-7.28(6H, m), 12.90(1H, br)

20

実施例 2 6 2

【 0 5 9 1 】

【 化 2 0 2 】



30

( E 0 2 6 2 )

【 0 5 9 2 】

E 0 2 6 2 は、E 0 2 5 8 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 454 (M+H)+

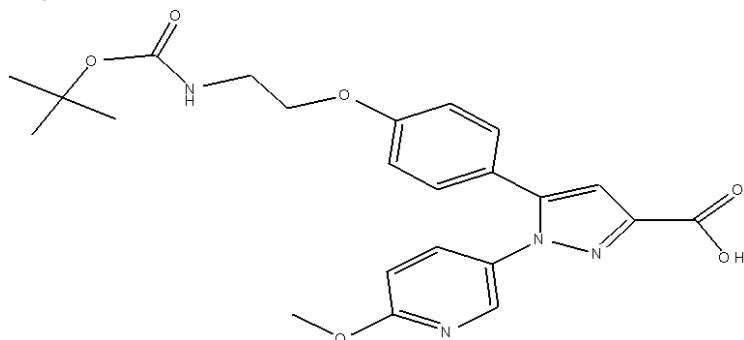
200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.79(3H, s), 3.91-3.98(2H, m), 6.90(2H, d, J=8.7 Hz), 6.90-7.03(1H, overlapping), 6.95(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.7 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 6 3

【 0 5 9 3 】

40

## 【化203】



( E 0 2 6 3 )

## 【0594】

E 0 2 6 3 は、E 0 2 5 8 と同様の方法で調製した。

無定形粉末

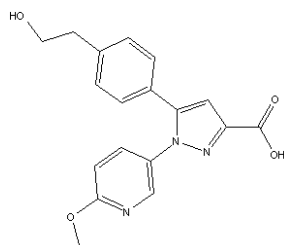
Mass (ESI+) : 455 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.88(3H, s), 3.93-3.98(2H, m), 6.89-7.05(5H, m), 7.20(2H, d, J=8.7 Hz), 7.70(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.7 Hz), 12.98(1H, br)

実施例264

## 【0595】

## 【化204】



( E 0 2 6 4 )

## 【0596】

E 0 2 6 4 は、E 0 2 5 8 と同様の方法で E 0 0 0 6 から調製した。

白色粉末

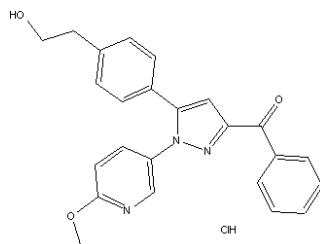
Mass (ESI+) : 340 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.71(2H, t, J=6.9 Hz), 3.56-3.64(2H, m), 3.88(3H, s), 4.64(1H, br), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.03(1H, s), 7.16-7.28(4H, m), 7.72(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.15(1H, d, J=2.7 Hz), 12.94(1H, br)

実施例265

## 【0597】

## 【化205】



( E 0 2 6 5 )

## 【0598】

E 0 3 7 8 ( 7 3 m g ) と A c O E t 1 m l との溶液に、4 M H C l / A c O E t 0 . 4 m l を加えた。混合物を濃縮し、減圧乾燥して E 0 2 6 5 ( 6 8 . 4 m g ) を無定

10

20

30

40

50

形粉末として得た。

IR (neat) : 3440, 2960, 1739, 1707, 1691, 1674, 1647, 1624, 1614, 1566, 1549, 1533, 1500cm<sup>-1</sup>

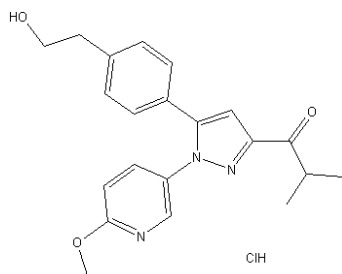
Mass (ESI+) : 400 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.73(2H, t, J=6.9 Hz), 3.62(2H, t, J=6.9 Hz), 3.89(3H, s), 6.94(1H, d, J=8.8 Hz), 7.19-7.32(5H, m), 7.52-7.70(3H, m), 7.80(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.22-8.28(3H, m)

実施例 2 6 6

【 0 5 9 9 】

【 化 2 0 6 】



( E 0 2 6 6 )

【 0 6 0 0 】

E 0 2 6 6 は、E 0 2 6 5 と同様の方法で調製した。

油

IR (neat) : 3435, 2966, 2935, 1678, 1662, 1649, 1612, 1581, 1566, 1547, 1533, 1500cm<sup>-1</sup>

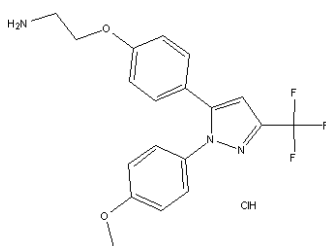
Mass (ESI+) : 366 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.16(6H, d, J=6.9 Hz), 2.72(2H, t, J=6.9 Hz), 3.54-3.75(3H, m), 3.89(3H, s), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.05(1H, s), 7.13-7.35(4H, m), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 6 7

【 0 6 0 1 】

【 化 2 0 7 】



( E 0 2 6 7 )

【 0 6 0 2 】

E 0 2 7 5 ( 7 6 5 m g ) と酢酸エチル ( 1 . 9 m l ) との溶液に、塩化水素含有酢酸エチル溶液 ( 4 N、0 . 5 6 m l ) を加えた。混合物を蒸発させて油を得、これをジイソプロピルエーテルと酢酸エチルから 6 5 で結晶化し、E 0 2 6 7 ( 7 6 6 . 8 m g、9 1 . 4 % ) を固体として得た。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) , 3.30(2H, t, J=5.0 Hz), 3.79(3H, s), 4.18(2H, t, J=5.0 Hz), 6.62(1H, s), 6.83-6.88(4H, m), 7.10(2H, d, J=8.8 Hz), 7.18(2H, d, J=8.8 Hz)。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) , 3.19(2H, brs), 3.79(3H, s), 4.18(2H, t, J=5.0 Hz), 6.96-7.01(4H, m), 7.08(1H, s), 7.23-7.29(4H, m)。

MS(ESI+) , 378.3(MH<sup>+</sup>, free)。

IR(KBr, 20727-2), 1612.2, 1513.9cm<sup>-1</sup>。

10

20

30

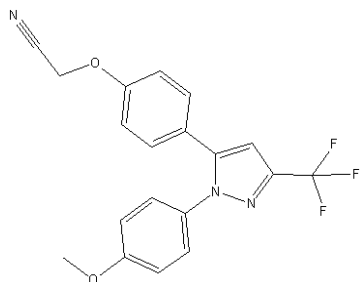
40

50

## 実施例 268

【0603】

【化208】



(E0268)

【0604】

アセトン(150ml)中、P0011(30g)、クロロアセトニトリル(8.52ml)、ヨウ化カリウム(4.47g)および炭酸カリウム(14.9g)の混合物を80℃で2.5時間還流下に撹拌した。室温に冷却した後、混合物に水(600ml)を加えて反応停止し、酢酸エチル(300ml×2、150ml)で抽出した。併合した有機層を食塩水(300ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて固体(36.34g)を得た。この固体をジイソプロピルエーテル(60ml)とヘキサン(200ml)から室温で再結晶し、E0268(31.5g、94%)を粉末として得た。

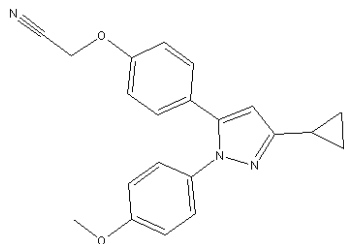
NMR(CDC13), 3.83(3H, s), 4.78(2H, s), 6.70(1H, s), 6.86-6.97(4H, m), 7.18-7.24(4H, m).

IR(KBr), 2051.9cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 269

【0605】

【化209】



(E0269)

【0606】

E0269は、E0268と同様の方法で取得した。

白色粉末

Mass (ESI<sup>+</sup>): 346(M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0.69-0.77(2H, m), 0.86-0.96(2H, m), 1.92(1H, m), 3.76(3H, s), 5.16(2H, s), 6.30(1H, s), 6.93(2H, d, J=9.0 Hz), 7.02(2H, d, J=8.8 Hz), 7.10-7.21(4H, m)

## 実施例 270

【0607】

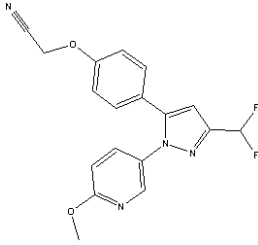
10

20

30

40

## 【化 2 1 0】



( E 0 2 7 0 )

## 【 0 6 0 8 】

10

本化合物は、E 0 2 6 8 と同様の方法で粉末として取得した。

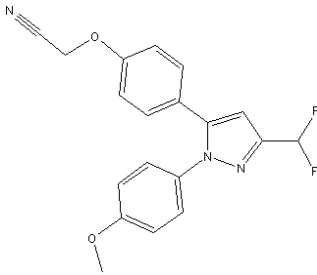
NMR(CDC13), 3.95(3H, s), 4.78(2H, s), 6.71(1H, s), 6.76(1H, t, J=55 Hz), 6.76(1H, d, J=8.4 Hz), 6.96(2H, d, J=8.9 Hz), 7.23(2H, d, J=8.9 Hz), 7.53(1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 8.08(1H, d, J=2.6 Hz)。

MS(ESI+), 379(M+Na)。

実施例 2 7 1

## 【 0 6 0 9 】

## 【化 2 1 1】



20

( E 0 2 7 1 )

## 【 0 6 1 0 】

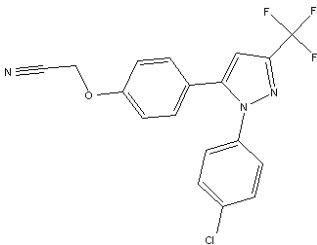
本化合物は、E 0 2 6 8 と同様の方法で取得した。

実施例 2 7 2

30

## 【 0 6 1 1 】

## 【化 2 1 2】



( E 0 2 7 2 )

## 【 0 6 1 2 】

40

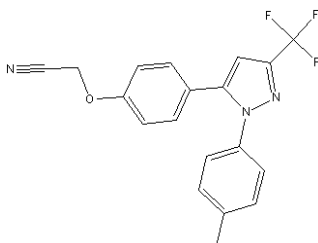
本化合物は、E 0 2 6 8 と同様の方法で取得した。

IR (film): 1612.2, 1482.9, 1234.2, 1162.8, 1132.0, 1095.3, 973.8, 835.0 cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 7 3

## 【 0 6 1 3 】

## 【化 2 1 3】



( E 0 2 7 3 )

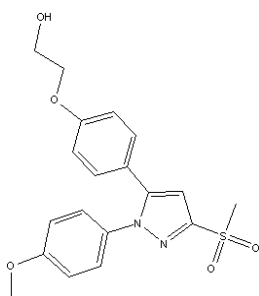
【 0 6 1 4 】

本化合物は、E 0 2 6 8 と同様の方法で取得した。

実施例 2 7 4

【 0 6 1 5 】

【化 2 1 4】



( E 0 2 7 4 )

【 0 6 1 6 】

本化合物は、E 0 2 6 8 と同様の方法で取得した。

mp. 96-99

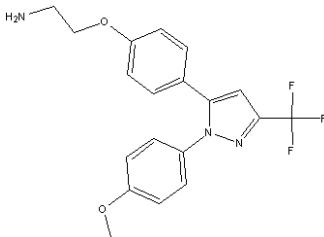
Mass; 389(M+1)

NMR(CDC13, ); 1.98(1H, t, J=6.1 Hz), 3.29(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93-4.01(2H, m), 4.06-4.11(2H, m), 6.86(2H, d, J=8.8 Hz), 6.88(2H, d, J=9.0 Hz), 6.93(1H, s), 7.14(2H, d, J=8.8 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)

実施例 2 7 5

【 0 6 1 7 】

【化 2 1 5】



( E 0 2 7 5 )

【 0 6 1 8 】

エーテル ( 1 4 m l ) 中、水素化アルミニウムリチウム ( 2 5 0 m g ) の懸濁液に、エーテル ( 5 m l ) およびテトラヒドロフラン ( 1 m l ) 中の E 0 2 6 8 ( 1 . 3 8 g ) を氷浴上で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物に水素化アルミニウムリチウム ( 5 0 m g ) を氷浴上で加え、次いで、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物に水 ( 0 . 3 m l ) を加えて反応停止し、水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 5 % , 0 . 3 m l ) および水 ( 0 . 9 m l ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。硫酸マグネシウムおよびセライトを混合物に加え、次いで、この懸濁液を濾過し、エーテルで洗った。濾液を蒸発させ、1 . 3 0 7 g の油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー ( S i O 2 , 1 0 0 m l 、 2

10

20

30

40

50



0%メタノール/クロロホルム(500ml)にて溶出)により精製し、E0275(1.156g、82.9%)を油として得た。

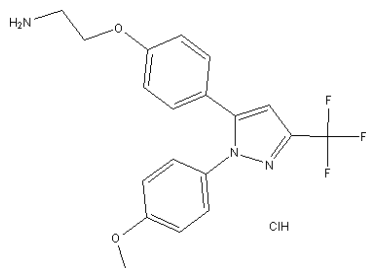
NMR(CDC13), 3.09(2H, t, J=5.1 Hz), 3.82(3H, s), 3.99(2H, t, J=5.1 Hz), 6.67(1H, s), 6.82-6.89(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.9 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+), 378(MH+)。

#### 実施例276

【0619】

【化216】



10

(E0276)

【0620】

E0268(27.43g)とテトラヒドロフラン(270ml)の溶液に、ボラン・メチルスルフィド複合体(10M、15ml)を室温で加えた。混合物を室温で一夜撹拌した。ボラン・メチルスルフィド複合体(7.5ml)を混合物に加えた。室温で一夜撹拌した後、混合物にメタノール(100ml)を加えて反応停止させ、減圧下に蒸発させて油を得た。この油をテトラヒドロフラン(150ml)と塩酸(6N、100ml)との混液に溶かし、40~50℃で1時間撹拌した。この混合物に水酸化ナトリウム水溶液(30%、80ml)を滴下し、次いで炭酸水素ナトリウムおよび塩化ナトリウムを加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した(x4)。有機層を蒸発させて油(31.86g)を得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、1L、20%メタノール/ジクロロメタンおよび濃アンモニア/メタノール/クロロホルム(0.025:1:4)にて溶出)により精製して、油を得た。この油の酢酸エチル(50ml)溶液に、塩化水素含有酢酸エチル(4N、22ml)溶液を加え、混合物を蒸発させてE0276(22.87g、69.4%)を無定形物として得た。

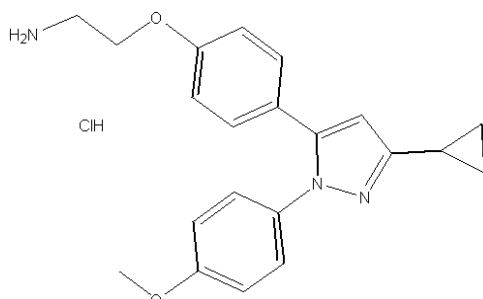
20

30

#### 実施例277

【0621】

【化217】



40

(E0277)

【0622】

E0277は、E0276と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 229-231

IR (KBr) : 3084, 2960, 2885, 2800, 2731, 2563, 2519, 2482, 1606, 1576, 1516cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 350 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.69-0.77(2H, m), 0.84-0.96(2H, m), 1.93(1H, m), 3.

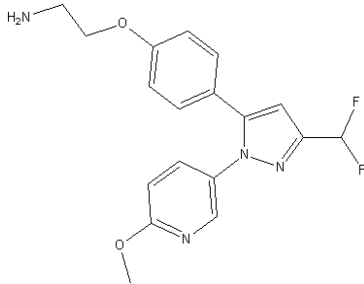
50

14-3.22(2H, m), 3.76(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 6.26(1H, s), 6.94(4H, d, J=8.8 Hz), 7.14(4H, d, J=8.8 Hz), 8.21(2H, brs)

実施例 278

【0623】

【化218】



10

(E0278)

【0624】

本化合物は E 0 2 7 6 と同様の方法で得られたが、塩酸塩は形成しなかった(油)。NMR(CDC13), 3.09(2H, t, J=5.2 Hz), 3.94(3H, s), 3.99(2H, t, J=5.2 Hz), 6.77(1H, t, J=54.9 Hz), 6.67(1H, s), 6.74(2H, d, J=7.5 Hz), 6.87(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(2H, d, J=8.7 Hz), 7.55(1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.09(1H, d, J=2.8 Hz)。

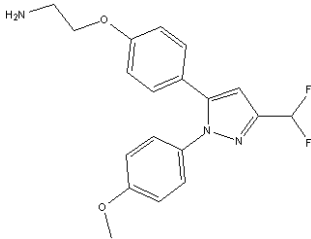
MS(ESI+), 361(MH+)。

20

実施例 279

【0625】

【化219】



30

(E0279)

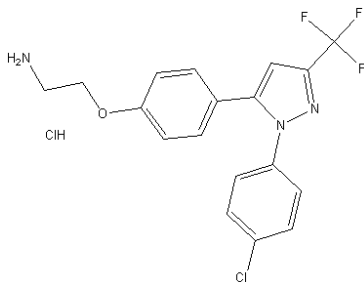
【0626】

本化合物は、E 0 2 7 6 と同様の方法で取得した。

実施例 280

【0627】

【化220】



40

(E0280)

【0628】

本化合物は、E 0 2 7 6 と同様の方法で取得した。

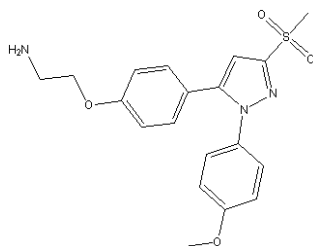
IR (film): 3423.0, 1612.2, 1469.5, 1240.0, 1164.8, 1132.0, 1095.4, 975.8, 836.9 cm<sup>-1</sup>。

実施例 281

50

【 0 6 2 9 】

【 化 2 2 1 】



( E 0 2 8 1 )

【 0 6 3 0 】

本化合物は、E 0 2 7 6 と同様の方法で取得した。

mp. 104-106

Mass; 388(M+1)

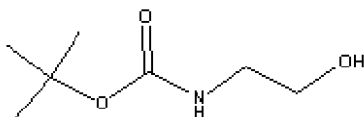
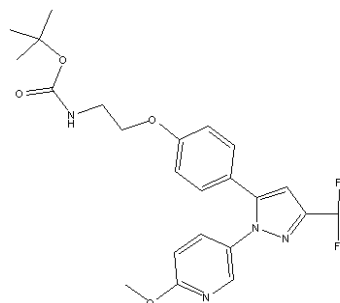
IR(KBr); 1310cm<sup>-1</sup>

NMR(CDC1<sub>3</sub>, ); 3.09(2H, t, J=5.1 Hz), 3.29(3H, s), 3.83(3H, s), 3.99(2H, t, J=5.1 Hz), 6.83(2H, d, J=8.8 Hz), 6.88(2H, d, J=8.9 Hz), 6.93(1H, s), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 8 2

【 0 6 3 1 】

【 化 2 2 2 】



( E 0 2 8 2 )

( P 0 0 1 5 - 1 )

【 0 6 3 2 】

THF 2 ml 中、P 0 0 1 5 ( 1 0 0 m g )、P 0 0 1 5 - 1 ( 1 5 2 m g ) およびトリフェニルホスフィン 1 2 4 m g の溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル 8 2 . 3 m g を加えた。外気温で 5 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / CHCl<sub>3</sub> = 5 % で溶出、精製し、E 0 2 8 2 を粘稠油として得た。

Mass (ESI+): 461 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.37(9H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.87(3H, s), 3.93-3.99(2H, m), 6.88-7.04(5H, m), 7.10(1H, t, J=54.4 Hz), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.69(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 8 3

【 0 6 3 3 】

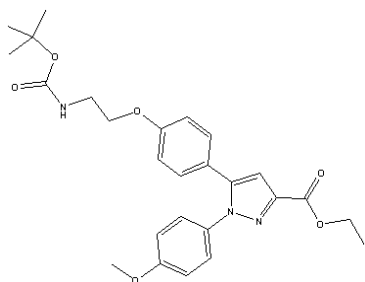
10

20

30

40

## 【化 2 2 3】



( E 0 2 8 3 )

## 【 0 6 3 4 】

E 0 2 8 3 は、E 0 2 8 2 と同様の方法で P 0 0 2 0 から調製した。

白色粉末

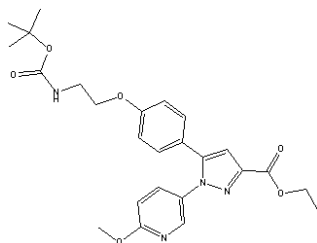
Mass (ESI+) : 482 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.79(3H, s), 3.91-3.98(2H, m), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 6.90(2H, d, J=8.7 Hz), 6.95-7.06(1H, overlapping), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.01(1H, s), 7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 7.25(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 2 8 4

## 【 0 6 3 5 】

## 【化 2 2 4】



( E 0 2 8 4 )

## 【 0 6 3 6 】

E 0 2 8 4 は、E 0 2 8 2 と同様の方法で調製した。

白色粉末

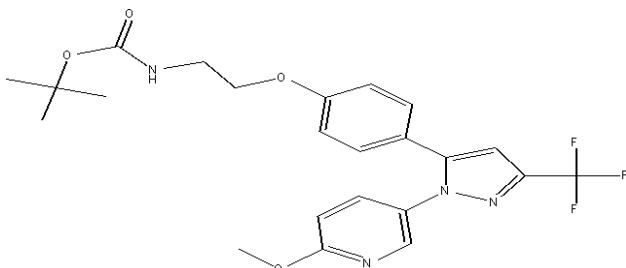
Mass (ESI+) : 483 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 1.37(9H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.88(3H, s), 3.96(2H, t, J=5.7 Hz), 4.33(2H, q, J=7.1 Hz), 6.89-7.05(1H, overlapping), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 6.93(2H, d, J=8.7 Hz), 7.05(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.72(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.15(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 2 8 5

## 【 0 6 3 7 】

## 【化 2 2 5】



( E 0 2 8 5 )

## 【 0 6 3 8 】

本化合物は、E 0 2 8 2 と同様の方法で油として取得した。

10

20

30

40

50

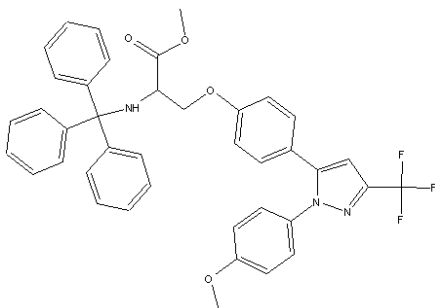
NMR(CDC13), 1.45(9H, s), 3.50-3.58(2H, m), 3.94(3H, s), 4.02(2H, t, J=5.1 Hz), 6.70(1H, s), 6.75(1H, d, J=8.4 Hz), 6.85(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz), 7.56(1H, dd, J=8.4, 2.9 Hz), 8.08(1H, d, J=2.9 Hz)。

MS(ESI+), 501.2(M+Na)。

実施例 2 8 6

【 0 6 3 9 】

【 化 2 2 6 】



10

( E 0 2 8 6 )

【 0 6 4 0 】

本化合物は、E 0 2 8 2 と同様の方法で粉末として取得した。

NMR(CDC13), 2.89(1H, d, J=10.4 Hz, NH), 3.23(3H, s), 3.67-3.78(1H, m), 3.81(3H, s), 3.99(1H, dd, J=9.2, 6.4 Hz), 4.22(1H, dd, J=9.2, 5.0 Hz), 6.67(1H, s), 6.81(2H, d, J=8.9 Hz), 6.86(2H, d, J=6.0 Hz), 7.10-7.29(13H, m), 7.49-7.54(6H, m)。

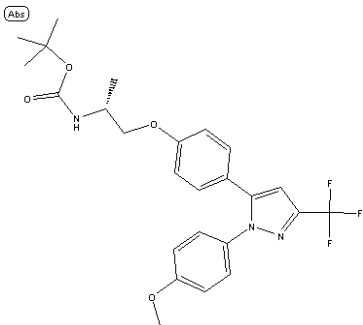
20

MS(ESI+), 678.4(MH+)。

実施例 2 8 7

【 0 6 4 1 】

【 化 2 2 7 】



30

( E 0 2 8 7 )

【 0 6 4 2 】

本化合物は、E 0 2 8 2 と同様の方法で油として取得した。

NMR(CDC13), 1.28(3H, d, J=6.6 Hz), 1.45(9H, s), 3.82(3H, s), 3.92(2H, d, J=4.1 Hz), 3.90-4.14(1H, m), 6.67(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.9 Hz), 6.86(2H, d, J=9.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)。

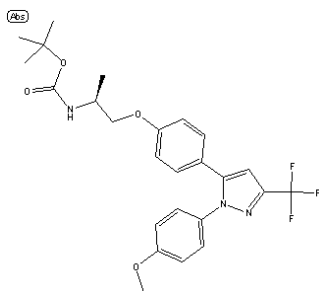
40

MS(ESI+), 514.2(M+Na)。

実施例 2 8 8

【 0 6 4 3 】

## 【化 2 2 8】



( E 0 2 8 8 )

## 【 0 6 4 4】

本化合物は、E 0 2 8 2 と同様の方法で油として取得した。

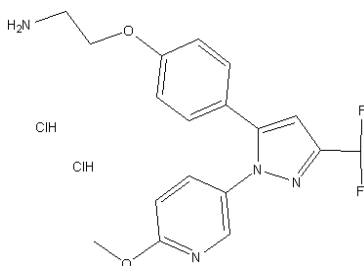
NMR(CDC13), 1.28(3H, d, J=6.6 Hz), 1.45(9H, s), 3.82(3H, s), 3.92(2H, d, J=4.1 Hz), 3.90-4.14(1H, m), 6.67(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.9 Hz), 6.86(2H, d, J=9.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+), 514.2(M+Na)。

## 実施例 2 8 9

## 【 0 6 4 5】

## 【化 2 2 9】



( E 0 2 8 9 )

## 【 0 6 4 6】

E 0 2 8 2 ( 1 2 9 m g ) と A c O E t 1 m l との溶液に、4 M H C l / A c O E t 1 m l を加え、混合物を外気温で1時間攪拌した。上清を傾斜法により除いた。残留する油状固体を A c O E t 1 m l で傾斜法により洗浄した。残渣にアセトン 2 m l を加え攪拌すると、油状残留固体が白色粉末となった。これを外気温で20分間攪拌した。沈殿を集め、アセトンで洗い、E 0 2 8 9 ( 9 1 . 4 m g ) を白色粉末として得た。

IR (neat) : 2964, 1705, 1668, 1660, 1614, 1581, 1566, 1531, 1512cm<sup>-1</sup>

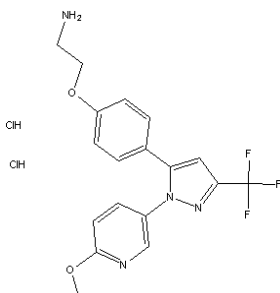
Mass (ESI+) : 361 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.11-3.23(2H, m), 3.87(3H, s), 4.12-4.28(2H, m), 6.90-7.02(4H, m), 7.11(1H, t, J=54.3 Hz), 7.26(2H, d, J=8.6 Hz), 7.71(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.7 Hz), 8.24(2H, brs)

## 実施例 2 9 0

## 【 0 6 4 7】

## 【化 2 3 0】



( E 0 2 9 0 )

10

20

30

40

50

## 【 0 6 4 8 】

本化合物は、E 0 2 8 9 と同様の方法で白色粉末として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 3.17-3.21(2H, m), 3.95(3H, s), 4.19(2H, t, J=5.0 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz), 7.15(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.8 Hz), 7.76(1H, d, J=8.8, 2.6 Hz), 8.18(1H, d, J=2.6 Hz)。

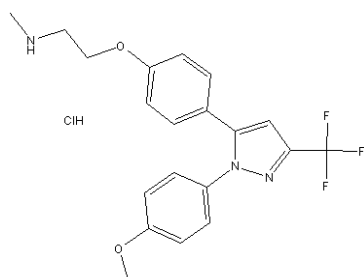
MS(ESI+), 379.1(MH+).

IR(KBr), 1612.2cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 9 1

## 【 0 6 4 9 】

## 【 化 2 3 1 】



10

( E 0 2 9 1 )

## 【 0 6 5 0 】

本化合物は、E 0 2 8 9 と同様の方法で白色粉末として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 2.60(3H, s), 3.28-3.33(2H, m), 3.79(3H, s), 4.25(2H, t, J=4.7 Hz), 7.04-6.96(4H, m), 7.09(1H, s), 7.22-7.31(4H, m)。

MS(ESI-), 426.2 (M+Cl)+

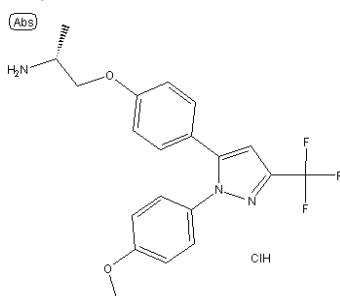
IR(KBr); 1610.2, 1515.8cm<sup>-1</sup>。

MP; 189 - 189.2 。

実施例 2 9 2

## 【 0 6 5 1 】

## 【 化 2 3 2 】



30

( E 0 2 9 2 )

## 【 0 6 5 2 】

本化合物は、E 0 2 8 9 と同様の方法で白色無定形物として取得した。

NMR(DEMSO-d<sub>6</sub>), 1.04(3H, d, J=6.0 Hz), 3.5-3.7(1H, m), 3.79(3H, s), 3.98(1H, dd, J=10.1, 6.9 Hz), 4.11(1H, dd, J=10.1, 6.5 Hz), 6.96-7.04(4H, m), 7.09(1H, s), 7.22-7.31(4H, m)。

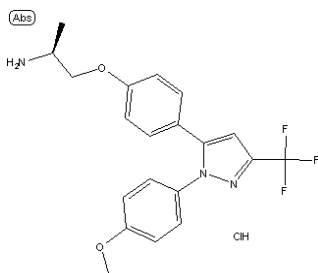
MS(ESI+), 392.2(MH+).

実施例 2 9 3

## 【 0 6 5 3 】

40

## 【化 2 3 3】



( E 0 2 9 3 )

10

## 【 0 6 5 4 】

本化合物は、E 0 2 8 9 と同様の方法で白色無定形物として取得した。

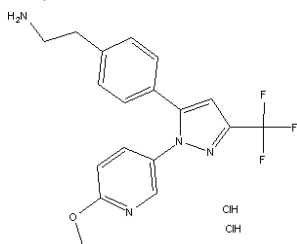
NMR(DEMSO-d<sub>6</sub>), 1.04(3H, d, J=6.0 Hz), 3.5-3.7(1H, m), 3.79(3H, s), 3.98(1H, dd, J=10.1, 6.9 Hz), 4.11(1H, dd, J=10.1, 6.5 Hz), 6.96-7.04(4H, m), 7.09(1H, s), 7.22-7.31(4H, m)。

MS(ESI+), 392.2(MH<sup>+</sup>). IR(Neat) 1612.2cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 2 9 4

## 【 0 6 5 5 】

## 【化 2 3 4】



20

( E 0 2 9 4 )

## 【 0 6 5 6 】

本化合物は、E 0 2 8 9 と同様の方法で白色粉末として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 2.84-3.20(4H, m), 3.88(3H, s), 6.93(1H, d, J=8.9 Hz), 7.19(1H, s), 7.30-7.36(4H, m), 7.86(1H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)。

30

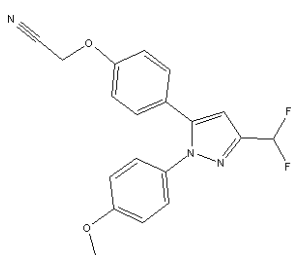
MS(ESI+); 363.3(MH<sup>+</sup>)。

IR(KBr); 1612.2, 1500.3cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 2 9 5

## 【 0 6 5 7 】

## 【化 2 3 5】



40

( E 0 2 9 5 )

## 【 0 6 5 8 】

N, N - ジメチルホルムアミド ( 6 m l ) 中、P 0 0 1 2 ( 0 . 5 g )、クロロアセトニトリル ( 0 . 2 m l )、ヨウ化カリウム ( 5 2 5 m g ) および炭酸カリウム ( 4 3 7 m g ) の混合物を 7 5 °C で 6 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物に水を加えて反応停止し、酢酸エチルで抽出した ( × 3 )。併合した有機層を水 ( × 3 ) と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて E 0 2 9 5 ( 6 3 1 . 6 m g、1 1 2 % ) を固体

50



として得た。

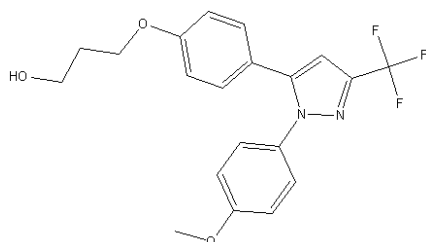
NMR(CDC13), 3.83(3H, s), 4.77(2H, s), 6.69(1H, s), 6.76(1H, t, J=55 Hz), 6.96-6.86(4H, m), 7.18-7.24(4H, m)。

MS(ESI+), 378.1(M+Na)。

実施例 296

【0659】

【化236】



10

(E0296)

【0660】

本化合物は、E0295と同様の方法で油として取得した。

NMR(CDC13); 1.63(1H, t, J=5.2 Hz), 1.99-2.11(2H, m), 3.82(3H, s), 3.82-3.91(2H, m), 4.12(2H, t, J=6.0 Hz), 6.67(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.8 Hz), 6.87(2H, d, J=8.9 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.32(2H, d, J=8.9 Hz)。

20

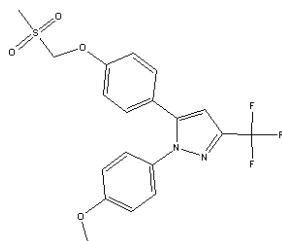
IR(Neat); 1612, 1514cm<sup>-1</sup>。

MS(ESI+); 393.1(MH<sup>+</sup>), 415.1(M+Na)。

実施例 297

【0661】

【化237】



30

(E0297)

【0662】

本化合物は、E0205と同様の方法で油として取得した。

NMR(CDC13); 3.03(3H, s), 3.83(3H, s), 4.97(2H, s), 6.70(1H, s), 6.88(2H, d, J=9.0 Hz), 7.01(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17-7.26(4H, m)。

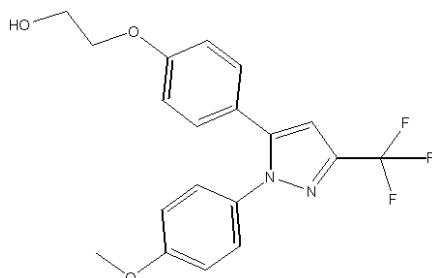
IR(KBr); 1612.2, 1513.9 cm<sup>-1</sup>。

MS(ESI+), 449.1(M+Na)。

実施例 298

【0663】

【化238】



40

50

( E 0 2 9 8 )

【 0 6 6 4 】

本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で白色固体として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 3.65-3.73(2H, m), 3.79(3H, s), 3.98(2H, t, J=4.7 Hz), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.93(2H, d, J=8.7 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.07(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)。

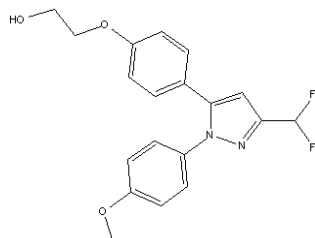
MS(ESI+), 401.2(M+Na)。

IR(KBr); 1610.3, 1511.9cm<sup>-1</sup>。

実施例 2 9 9

【 0 6 6 5 】

【 化 2 3 9 】



10

( E 0 2 9 9 )

【 0 6 6 6 】

本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で白色固体として取得した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>), 2.01(1H, t, J=6.1 Hz), 3.82(3H, s), 3.93-4.10(4H, m), 6.66(1H, s), 6.76(1H, t, J=55.1 Hz), 6.85(2H, d, J=8.7 Hz), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.15(2H, d, J=8.7 Hz), 7.21(2H, d, J=9.0 Hz)。

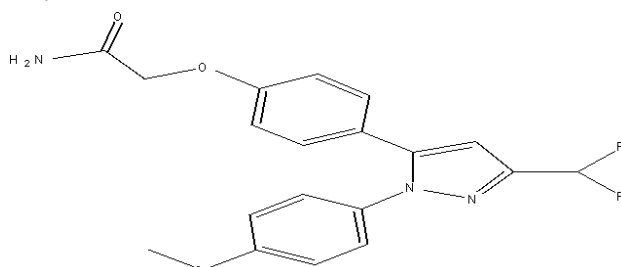
MS(ESI+); 383.2(M+Na)。

IR(KBr); 1610.3, 1513.9, 1454.1cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 0 0

【 0 6 6 7 】

【 化 2 4 0 】



30

( E 0 3 0 0 )

【 0 6 6 8 】

本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で白色固体として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 3.78(3H, s), 4.43(2H, s), 6.80-7.53(12H, m, NH<sub>2</sub>),

MS(ESI+); 396.3(M+Na)+。

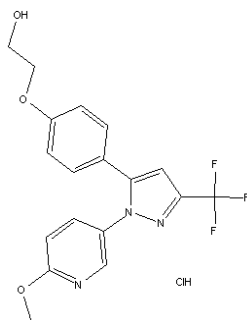
IR(KBr); 1681.6, 1606.4cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 0 1

【 0 6 6 9 】

40

## 【化 2 4 1】



( E 0 3 0 1 )

## 【 0 6 7 0 】

本化合物のアルキル化は E 0 2 9 5 と同様の方法で実施し、塩遊離の化合物を油として得た。塩酸塩の形成は引続き E 0 1 7 2 と同様の方法で実施し、E 0 3 0 1 ( 4 9 8 . 7 m g、4 9 . 6 % ) を白色粉末として得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 3.69(2H, t, J=5.0 Hz), 3.88(3H, s), 3.99(2H, t, J=5.0 Hz), 6.92(1H, d, J=8.7 Hz), 6.96(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(1H, s), 7.23(2H, d, J=8.8 Hz), 7.53(1H, dd, J=8.7, 2.9 Hz), 8.18(1H, d, J=2.9 Hz)。

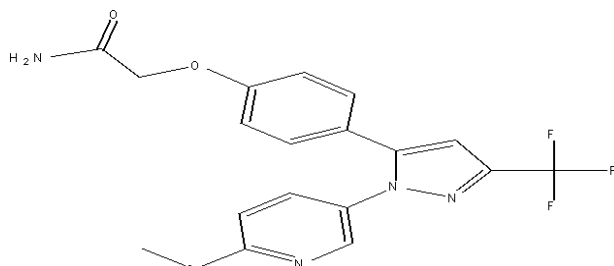
MS(ESI+), 402.1(M+Na)<sup>+</sup>, (Free)。

IR(Neat), 1614, 1552cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 3 0 2

## 【 0 6 7 1 】

## 【化 2 4 2】



( E 0 3 0 2 )

## 【 0 6 7 2 】

本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で白色固体として取得した。

NMR(CDCl<sub>3</sub>); 3.88(3H, s), 4.45(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 6.96(2H, d, J=8.8 Hz), 7.14(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.8 Hz), 7.41(1H, brs, NH<sub>2</sub>), 7.56(1H, brs, NH<sub>2</sub>), 7.76(1H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 8.18(1H, d, J=2.5 Hz)。

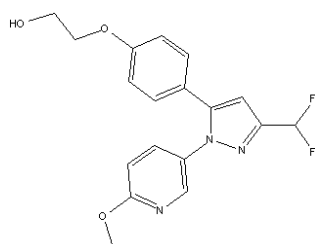
MS(ESI+); 415.1(M+Na)。

IR(KBr); 1693.2, 1608.3cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 3 0 3

## 【 0 6 7 3 】

## 【化 2 4 3】



( E 0 3 0 3 )

## 【 0 6 7 4 】

10

20

30

40

50

本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で油として取得した。  
 NMR(CDC13); 3.94(3H, s), 3.94-4.14(4H, m), 6.68(1H, s), 6.74(1H, d, J=8.7 Hz), 6.86(1H, t, J=55.0 Hz), 6.88(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.9 Hz), 7.53(1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 8.08(1H, d, J=2.6 Hz)。

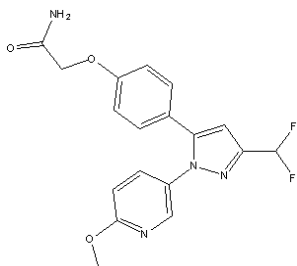
MS(ESI+); 384.2(M+Na)。

IR(KBr), 1805.1, 1612.2cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 0 4

【 0 6 7 5 】

【 化 2 4 4 】



10

( E 0 3 0 4 )

【 0 6 7 6 】

本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で白色粉末として取得した。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>); 3.88(3H, s), 4.44(2H, s), 6.98-9.89(4H, m), 7.10(1H, t, J=54.3 Hz), 7.24(2H, d, J=8.8 Hz), 7.39(1H, brs, NH<sub>2</sub>), 7.54(1H, brs, NH<sub>2</sub>), 7.70(1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.8 Hz)。

20

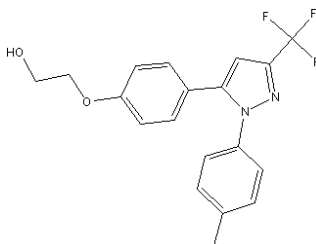
MS(ESI-); 373 (M-H)+。

IR(KBr); 1662.3, 1610.3cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 0 5

【 0 6 7 7 】

【 化 2 4 5 】



30

( E 0 3 0 5 )

【 0 6 7 8 】

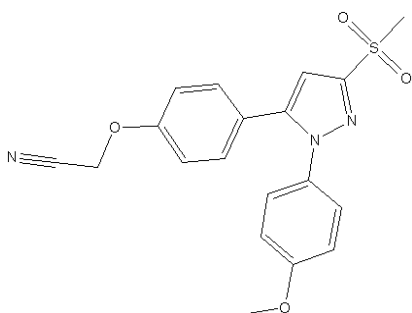
本化合物は、E 0 2 9 8 と同様の方法で取得した。

IR (film): 3388.3, 1494.6, 1236.2, 1160.9, 1133.9, 1095.4, 975.8, 833.1 cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 0 6

【 0 6 7 9 】

【 化 2 4 6 】



40

( E 0 3 0 6 )

50

## 【 0 6 8 0 】

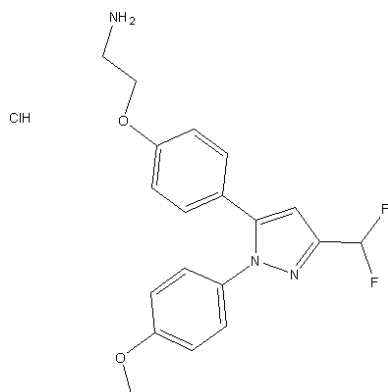
本化合物は、E 0 2 9 5 と同様の方法で取得した。

Mass; 384 (M+1)

実施例 3 0 7

## 【 0 6 8 1 】

## 【 化 2 4 7 】



10

( E 0 3 0 7 )

## 【 0 6 8 2 】

水素化アルミニウムリチウム ( 2 5 0 m g ) とエーテル ( 5 m l ) との懸濁液に、テトラヒドロフラン ( 1 m l ) 中の E 0 2 9 5 ( 6 3 0 m g ) を氷浴上で加えた。室温で 1 時間攪拌した後、混合物に水 ( 0 . 1 2 5 m l ) を加えて反応停止させ、水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 5 % 、 0 . 1 2 5 m l ) および水 ( 0 . 3 7 5 m l ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。硫酸マグネシウムとセライトを混合物に加え、その懸濁液を濾過し、エーテルで洗った。濾液を蒸発させ、0.5 g の油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー ( S i O 2 、 5 0 m l 、メタノール/ジクロロメタン/濃アンモニア水 ( 1 / 1 0 / 0 . 0 5 ) ) で精製し、油 ( 3 0 0 m g ) を得た。この油を酢酸エチルに溶かし、塩化水素含有酢酸エチルの溶液 ( 4 N 、 1 . 6 m l ) を加えた。この混合物を蒸発させて油を得、これをメタノールとジイソプロピルエーテルから結晶化し、E 0 3 0 7 ( 3 0 0 m g 、 4 2 . 7 % ) を粉末として得た。

20

30

NMR(DMSO-d6), 3.20(2H, t, J=4.9 Hz), 3.78(3H, s), 4.16(2H, t, J=4.9 Hz), 6.85(1H, s), 6.94-7.01(4H, m), 7.08(1H, t, J=54.6 Hz), 7.20-7.26(4H, m)。

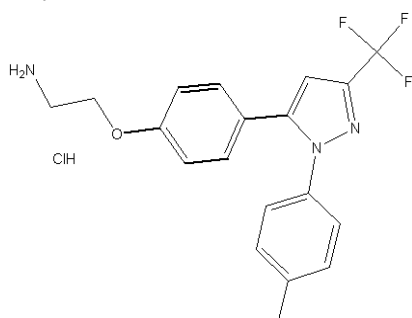
MS(ESI+), 360.3(MH+, free)。

IR(KBr, 20727-7), 1612, 1513.9 cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 0 8

## 【 0 6 8 3 】

## 【 化 2 4 8 】



40

( E 0 3 0 8 )

## 【 0 6 8 4 】

本化合物は、E 0 3 0 7 と同様の方法で取得した。

IR (film): 3401.8, 1610.3, 1511.9, 1469.5, 1240.0, 1162.9, 1130.1, 975.8, 827.3

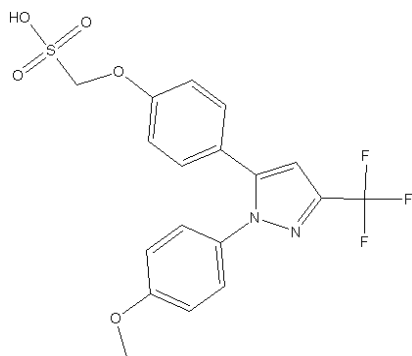
50

cm-1。

実施例 309

【0685】

【化249】



10

(E0309)

【0686】

P0011 (200 mg)、クロロメチルスルホン酸ナトリウム塩 (274 mg)、ヨウ化カリウム (298 mg)、炭酸カリウム (248 mg) および 1-メチル-2-ピロリジノン (2 ml) からなる混合物を 150 で一夜撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を塩化水素水溶液 (1 N)、食塩水および酢酸エチルの混液に注いだ。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した (×3)。併合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 100 ml, 15% メタノール/ジクロロメタンで溶出) により精製し、E0309 (154.3 mg, 60%) を褐色無定形物として得た。

20

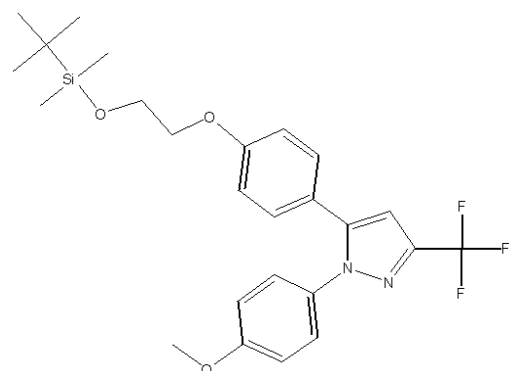
MS(ESI<sup>-</sup>); 427.1(M-H)。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 3.79(3H, s), 4.52(2H, s), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.07(1H, s), 7.18(2H, d, J=9.0 Hz), 7.27(2H, d, J=8.9 Hz)。

実施例 310

【0687】

【化250】



30

(E0310)

【0688】

P0011 (1.0 g) と DMF (10 ml) の溶液に、水冷下、NaH (60% 油中、144 mg) を分割添加し、1時間撹拌した。その後、III (787 mg) を加え、反応混合物を 50 で5時間撹拌した。混合物に水を加えて反応停止し、EtOAcで2回抽出した。有機層を水で3回、食塩水で1回洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル (50 ml) 上カラムクロマトグラフィーに付し、803 mg (55%) の E0310 を油として得た。

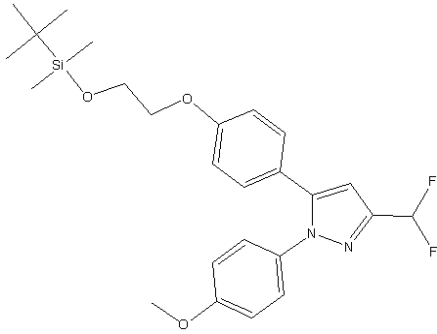
40

実施例 311

【0689】

50

## 【化 2 5 1】



( E 0 3 1 1 )

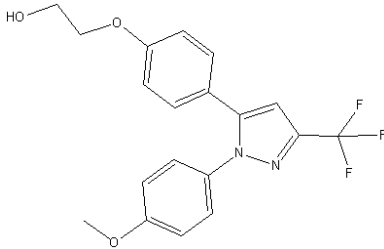
【 0 6 9 0 】

本化合物は E 0 3 1 0 と同様の方法に従って取得した。

実施例 3 1 2

【 0 6 9 1 】

## 【化 2 5 2】



( E 0 3 1 2 )

【 0 6 9 2 】

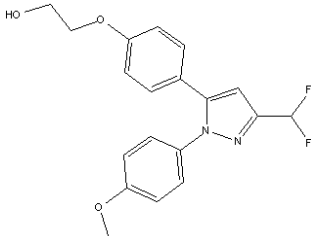
E t O H ( 1 0 m l ) 中、E 0 3 1 0 ( 8 0 0 m g ) と c H C l ( 1 0 0 μ l ) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、混合物を蒸発させ、E t O A c で 2 回抽出した。有機層を水および食塩水で洗い、M g S O 4 で乾燥し、濾過、減圧下蒸発させた。残渣 ( 7 1 0 m g ) をシリカゲル ( 5 0 m l ) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、5 7 0 m g ( 9 3 % ) の E 0 3 1 2 を得た。

IR ( film ): 3409.5, 1612.2, 1513.9, 1467.6, 1243.9, 1162.9, 1130.1, 835.0, 835.0 cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 1 3

【 0 6 9 3 】

## 【化 2 5 3】



( E 0 3 1 3 )

【 0 6 9 4 】

本化合物は E 0 3 1 2 と同様の方法に従って取得した。

mp: 122.3-122.5

IR ( film ): 3399.9, 1612.2, 1513.9, 1456.0, 1251.6, 1174.4, 1083.8, 1033.7, 836.9, 800.3 cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 1 4

【 0 6 9 5 】

10

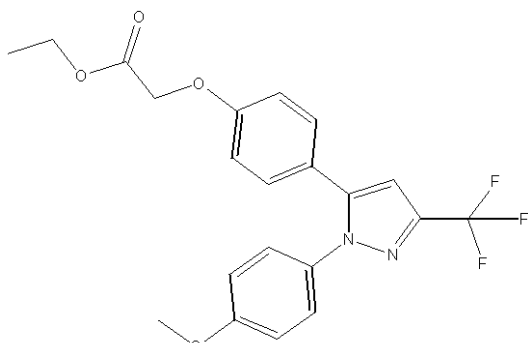
20

30

40

50

## 【化254】



(E0314)

## 【0696】

P0011 (255 mg) と DMF 1.5 ml との溶液に、60%水素化ナトリウム (39.7 mg) を加えた。混合物を外気温で1時間攪拌した。これにプロモ酢酸エチル 153 mg を加えた。反応混合物を外気温で1時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応停止し、全混合物を AcOEt により抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O、塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n-ヘキサン = 30% で溶出、精製し、E0314 (217 mg) を油として得た。

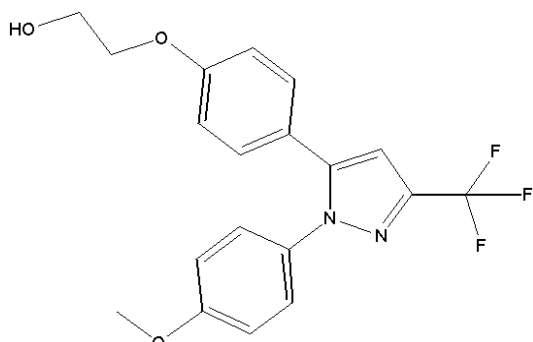
Mass (ESI+) 421(M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.94(3H, t, J=7.1 Hz), 3.79(3H, s), 4.15(2H, q, J=7.1 Hz), 4.79(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.09(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)

## 実施例315

## 【0697】

## 【化255】



(E0315)

## 【0698】

E0314 (98 mg) と THF 3 ml との溶液に、-50℃ で、1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム含有トルエン溶液 0.5 ml を滴下した。混合物を -50℃ で1時間、次いで 5℃ で1時間攪拌した。追加の 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム含有トルエン溶液 0.5 ml を滴下した。5℃ でさらに1時間攪拌した後、10% 酒石酸カリウムナトリウム塩水溶液で反応を停止させ、混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を AcOEt で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、AcOEt / n-ヘキサン = 60% で展開して精製した。分離したシリカゲルを 10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で抽出し、溶媒を減圧下蒸発させ、E0315 (54.5 mg) を油として得た；このものは放置により固化した。

IR (KBr) : 3431, 2931, 1612, 1564, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 379 (M+H)<sup>+</sup>

400MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.67-3.72(2H, m), 3.79(3H, s), 3.84-3.99(2H, m), 4.

10

20

30

40

50

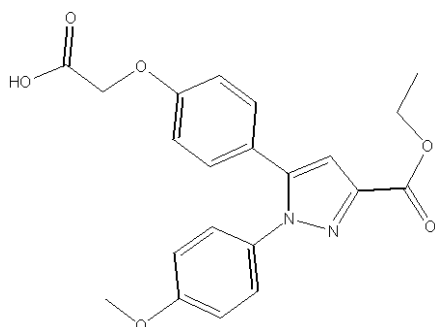


87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.93(2H, d, J=8.7 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.10(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.7 Hz), 7.27(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 3 1 6

【 0 6 9 9 】

【 化 2 5 6 】



10

( E 0 3 1 6 )

【 0 7 0 0 】

P 0 0 2 0 ( 2 0 0 m g ) と D M F 2 m l との溶液に、6 0 % 水素化ナトリウム 5 2 m g を氷浴冷却下に加えた。混合物を同温度で 3 0 分間攪拌した。これにプロモ酢酸 9 0 . 3 m g を加えた。反応混合物を外気温で 2 時間攪拌し、次いで s 1 M H C l 3 m l を加えて反応停止させた。H 2 O 3 m l およびジイソプロピルエーテル 2 m l を加え、混合物を氷浴上 3 0 分間攪拌した。沈殿物を集め、H 2 O およびジイソプロピルエーテルで洗い、E 0 3 1 6 ( 2 3 1 . 2 m g ) を白色粉末として得た。

20

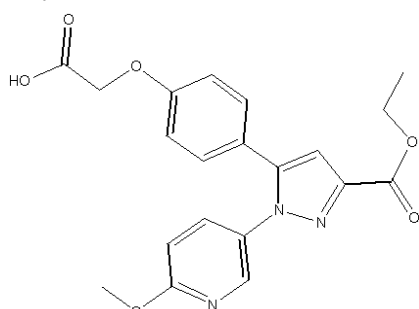
Mass (ESI+) : 397 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 3.79(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 4.68(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.02(1H, s), 7.18(2H, d, J=8.8 Hz), 7.26(2H, d, J=8.9 Hz), 13.05(1H, brs)

実施例 3 1 7

【 0 7 0 1 】

【 化 2 5 7 】



30

( E 0 3 1 7 )

【 0 7 0 2 】

E 0 3 1 7 は E 0 3 1 6 と同様の方法に従って調製した。

40

白色粉末

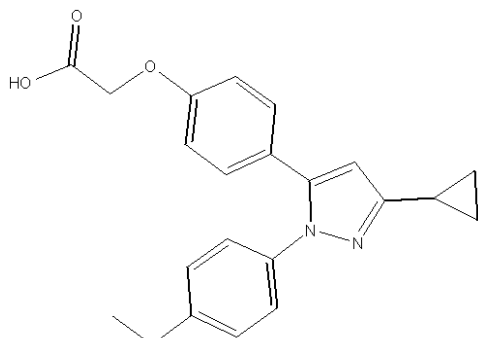
Mass (ESI+) : 398 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 3.88(3H, s), 4.33(2H, q, J=7.1 Hz), 4.70(2H, s), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 6.89-7.00(1H, m), 7.06(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.73(1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.15(1H, d, J=2.8 Hz), 13.04(1H, brs)

実施例 3 1 8

【 0 7 0 3 】

## 【化 2 5 8】



( E 0 3 1 8 )

## 【 0 7 0 4】

E 0 3 1 8 は E 0 3 1 6 と同様の方法に従って得られた。

油

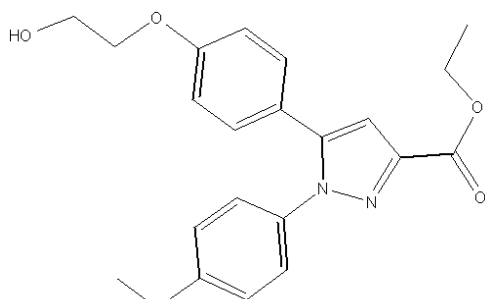
Mass (ESI+) : 365 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.70-0.93(4H, m), 1.70-2.00(1H, m), 3.76(3H, s), 4.66(2H, s), 6.25(1H, s), 6.85(2H, d, J=8.9 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.06-7.16(4H, m), 13.00(1H, brs)

実施例 3 1 9

## 【 0 7 0 5】

## 【化 2 5 9】



( E 0 3 1 9 )

## 【 0 7 0 6】

水素化ホウ素ナトリウム 19.1 mg と THF 2 ml との懸濁液に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル付加物 89.5 mg を氷浴冷却下に滴下した(2.5当量)。この混合物を同温度で30分間攪拌した。E 0 3 1 6 (100 mg) を一度に加え、混合物を外気温で5時間攪拌した。1 M HCl 5 ml を加え、混合物を外気温で30分間攪拌した。混合物を AcOEt で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、E 0 3 1 9 (68.9 mg) を白色粉末として得た。

Mass (ESI+) : 383 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 3.65-3.73(2H, m), 3.79(3H, s), 3.94-4.00(2H, m), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 4.87(1H, t, J=5.5 Hz), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.01(1H, s), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.25(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 3 2 0

## 【 0 7 0 7】

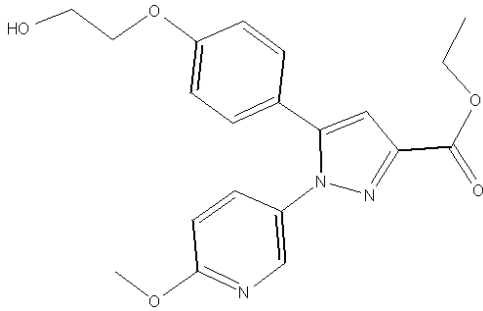
10

20

30

40

## 【化260】



(E0320)

## 【0708】

E0320はE0319と同様の方法に従って調製した。

白色粉末

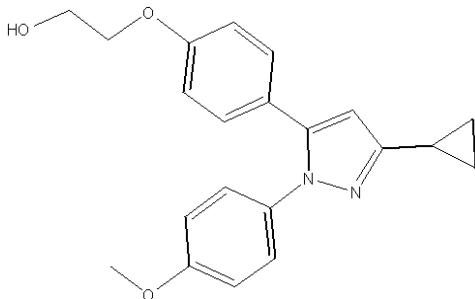
Mass (ESI+) : 384 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 3.65-3.74(2H, m), 3.88(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.33(2H, q, J=7.1 Hz), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.89-6.96(3H, m), 7.05(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.72(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例321

## 【0709】

## 【化261】



(E0321)

## 【0710】

E0321はE0319と同様の方法に従って調製した。

白色粉末

mp. 142-144

IR (KBr) : 3246, 2924, 1612, 1566, 1547, 1516cm<sup>-1</sup>

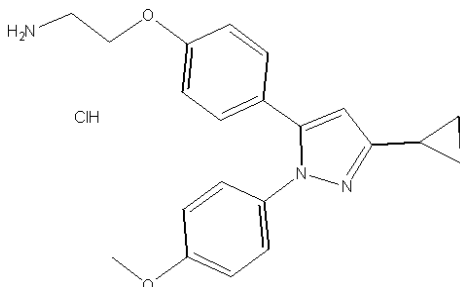
Mass (ESI+) : 351 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 0.68-0.77(2H, m), 0.85-0.95(2H, m), 1.92(1H, m), 3.64-3.73(2H, m), 3.76(3H, s), 3.96(2H, t, J=4.9 Hz), 4.85(1H, t, J=5.5 Hz), 6.24(1H, s), 6.85-6.96(4H, m), 7.05-7.17(4H, m)

実施例322

## 【0711】

## 【化262】



10

20

30

40

50

( E 0 3 2 2 )

【 0 7 1 2 】

E 0 3 2 2 は E 0 3 1 9 と同様の方法に従って調製した。

白色粉末

mp. 228-231

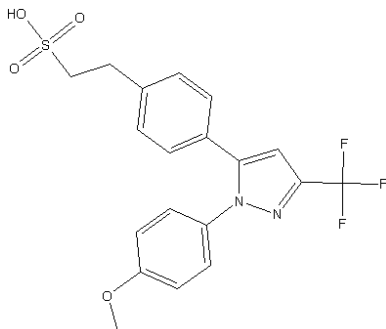
IR (KBr) : 3082, 2958, 2885, 2802, 2733, 2480, 1606, 1572, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 350 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.69-0.77(2H, m), 0.83-0.96(2H, m), 1.93(1H, m), 3.14-3.22(2H, m), 3.76(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 6.27(1H, s), 6.93(4H, d, J=8.8 Hz), 7.14(4H, d, J=8.8 Hz), 8.24(2H, brs)

10

実施例 3 2 3

【 0 7 1 3 】

【 化 2 6 3 】



20

( E 0 3 2 3 )

【 0 7 1 4 】

亜硫酸ナトリウム 84.2 mg と H<sub>2</sub>O 1 ml との溶液に、P 0 0 2 2 ( 2 5 8 . 1 mg ) と EtOH 3 ml との溶液を加え、70 で2時間攪拌した。この時点で、白色沈殿が生成するが、H<sub>2</sub>O 1 ml を加えてこの沈殿を溶解させた。この混合物を80 で一夜攪拌し、澄明な溶液を得た。これを80 でさらに28時間攪拌した。反応混合物を1 M HCl 0.7 ml で酸性とし、濃縮して減圧乾燥した。残渣をCHCl<sub>3</sub>に溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をすべて濾去し、減圧濃縮してE 0 3 2 3 ( 2 4 5 mg ) を無定形粉末として得た。

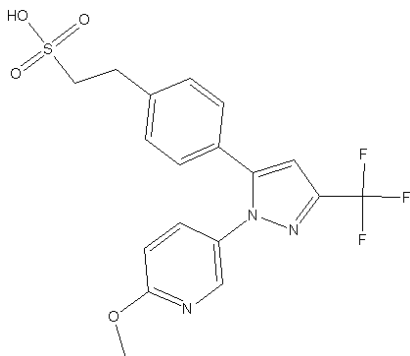
30

Mass (API-ES negative) 425(M-H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.61-2.69(2H, m), 2.78-2.91(2H, m), 3.79(3H, s), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(1H, s), 7.17(2H, d, J=8.6 Hz), 7.22(2H, d, J=8.6 Hz), 7.29(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 3 2 4

【 0 7 1 5 】

【 化 2 6 4 】



40

( E 0 3 2 4 )

【 0 7 1 6 】

50

E 0 3 2 4 は、E 0 3 2 3 と同様の方法に従って、P 0 0 2 3 から調製した。

無定形粉末

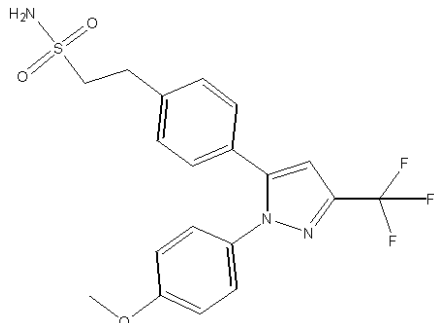
Mass (API-ES negative) : 426 (M-H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.61-2.69(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.17(1H, s), 7.23(4H, s), 7.75(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.20(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 2 5

【 0 7 1 7 】

【 化 2 6 5 】



10

( E 0 3 2 5 )

【 0 7 1 8 】

E 0 3 1 9 ( 2 3 9 m g ) と塩化チオニル 0.6 m l との溶液に D M F 4 1 m g を加え、この混合物を 5 0 で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にトルエン 3 m l を加え、減圧濃縮した。残渣を T H F 1 0 m l に溶かし、2 8 % 水酸化アンモニウム水溶液 0.5 m l、硫酸水素テトラブチルアンモニウム 1 9 m g および T H F 4 m l からなる溶液に、氷浴冷却下に滴下した。外気温で 3 0 分間攪拌した後、反応混合物を A c O E t および塩化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を塩化ナトリウム水溶液で洗い、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により、M e O H / C H C l 3 = 2 %、5 % で溶出して精製した。精製フラクションを集め、減圧濃縮した。残留固体を E t O H - ジイソプロピルエーテルから再結晶し、E 0 3 2 5 ( 7 2.6 m g ) を白色粉末として得た。

20

30

mp. 131-132

IR (KBr) : 3354, 3184, 3126, 1707, 1693, 1676, 1647, 1564, 1549, 1516cm<sup>-1</sup>

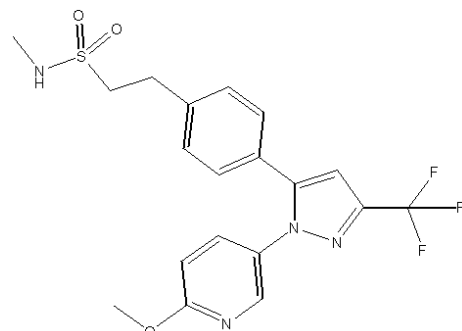
Mass (ESI<sup>+</sup>) : 426 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.95-3.04(2H, m), 3.21-3.30(2H, m), 3.79(3H, s), 6.87(2H, s), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.14(1H, s), 7.23-7.33(6H, m)

実施例 3 2 6

【 0 7 1 9 】

【 化 2 6 6 】



40

( E 0 3 2 6 )

【 0 7 2 0 】

E 0 3 2 6 は、E 0 3 2 5 と同様の方法に従って調製した。

50

白色粉末

mp. 139-140

IR (KBr) : 3230, 3132, 1610, 1568, 1527, 1500cm<sup>-1</sup>

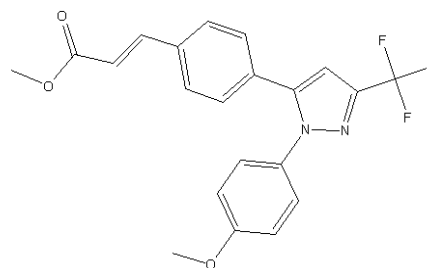
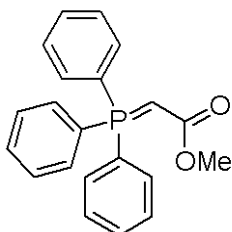
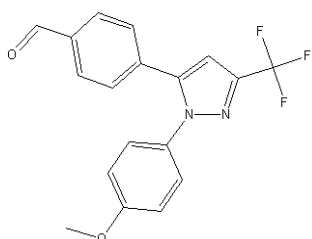
Mass (ESI+) : 441 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.58(3H, s), 2.90-3.00(2H, m), 3.25-3.33(2H, m), 3.88(3H, s), 6.93(1H, d, J=8.9 Hz), 6.97(1H, brs), 7.19(1H, s), 7.26(2H, d, J=8.3 Hz), 7.34(2H, d, J=8.3 Hz), 7.77(1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.8 Hz)

実施例 3 2 7

【 0 7 2 1 】

【 化 2 6 7 】



10

( E 0 3 2 7 - 0 )

( E 0 3 2 7 - 1 )

( E 0 3 2 7 )

【 0 7 2 2 】

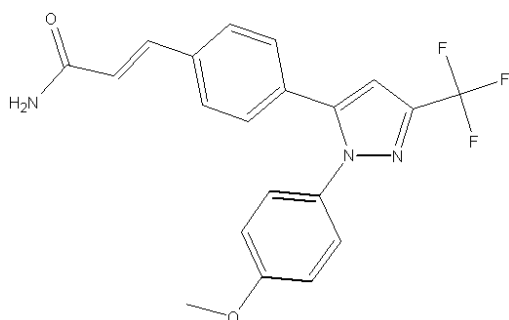
トルエン ( 1 0 m l ) 中、 E 0 3 2 7 - 0 ( 8 0 0 m g ) と E 0 3 2 7 - 1、 ( トリフェニルホスホラニリデン ) 酢酸メチル ( 8 5 0 m g )、との混合物を還流条件下に 5 時間攪拌した。混合物を減圧下に蒸発させ、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( 5 0 m l、Hex : EtOAc = 5 : 1 ) に付し、 7 9 5 m g ( 8 5 . 5 % ) の E 0 3 2 7 を得た。

IR (film): 1718.3, 1637.3, 1513.9, 1241.9, 1166.7, 1132.0, 977.7, 837.0cm<sup>-1</sup>

実施例 3 2 8

【 0 7 2 3 】

【 化 2 6 8 】



20

30

( E 0 3 2 8 )

【 0 7 2 4 】

E 0 2 5 8 ( 1 8 0 m g ) とトルエン ( 5 m l ) との懸濁液に塩化チオニル ( 0 . 1 7 m l ) を室温に加えた。反応混合物は澄明な溶液となるまで 1 0 0 で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下に蒸発させた。(固体となる)。THFを加え、次いでNH<sub>3</sub>水 ( 3 7 % ) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、水で反応停止させ、EtOAcで 2 回抽出した。併合した有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下蒸発させて、 1 7 0 m g ( 9 5 % ) の E 0 3 2 8 を粉末として得た。

IR (KBr): 3347.8, 1671.9, 1606.4, 1513.9, 1467.6, 1388.5, 1236.2, 1164.8, 1132.0, 979.7, 837.0cm<sup>-1</sup>.

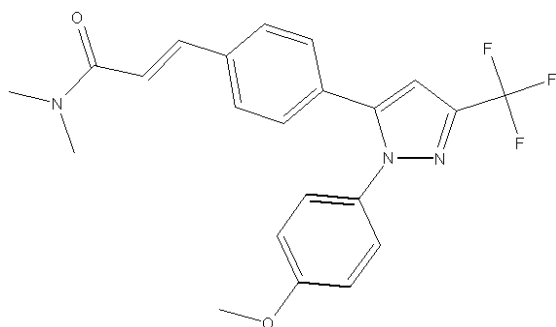
40

50

## 実施例 3 2 9

【 0 7 2 5 】

【 化 2 6 9 】



10

( E 0 3 2 9 )

【 0 7 2 6 】

E 0 2 5 8 ( 2 0 0 m g ) とトルエン ( 4 m l ) との懸濁液に塩化チオニル ( 0 . 1 9 m l ) を室温で加えた。反応混合物は澄明な溶液となるまで 1 0 で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下に蒸発させた。(固体となる)。THFを加え、次いでMe<sub>2</sub>NH ( 1 1 6 m g ) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、水で反応停止させ、EtOAcで2回抽出した。併合した有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下蒸発させて、4 5 m g ( 2 1 % ) の E 0 3 2 9 を粉末として得た。 20

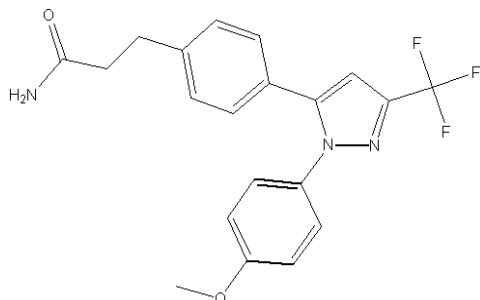
mp: 118-120

IR (film): 1650.8, 1608.3, 1511.9, 1469.5, 1240.0, 1159.0, 1133.9cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 3 3 0

【 0 7 2 7 】

【 化 2 7 0 】



30

( E 0 3 3 0 )

【 0 7 2 8 】

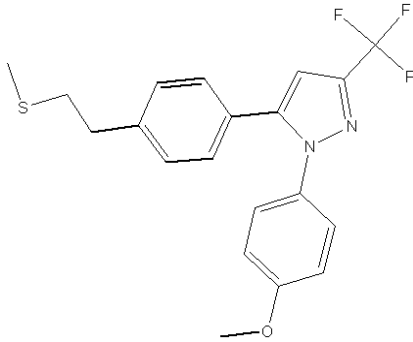
EtOH ( 1 0 m l ) 中、E 0 3 2 8 ( 1 2 5 m g ) およびPd/C ( 1 0 0 m g ) の混合物をH<sub>2</sub>気流下に3.0時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧蒸発させた。残渣をEtOHに溶かし、シリンジ推進型フィルターで濾過し、蒸発させて8 5 m g の E 0 3 3 0 を得た。 40

IR (KBr): 3342.0, 1670.0, 1511.9, 1240.0, 1160.9, 1130.1cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 3 3 1

【 0 7 2 9 】

## 【化271】



(E0331)

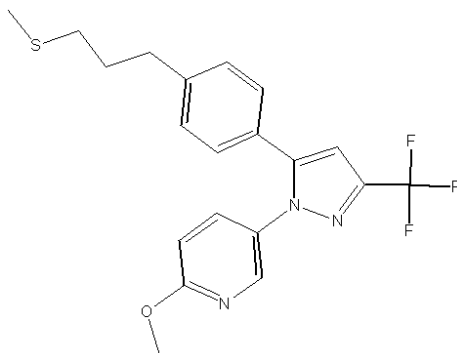
## 【0730】

E0138 (300 mg)、MeSNa (72 mg) および DMF (6 ml) からなる混合物を 70 に 5 時間加熱した。冷後、反応混合物を EtOAc と水に分配した。水層を分離し、EtOAc で抽出した。併合した有機層を水 (2 回) および食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、270 mg (定量的) の E0331 を得た。

実施例 332

## 【0731】

## 【化272】



(E0332)

## 【0732】

E0332 は、E0331 と同様の方法に従って E0141 から調製した。

油

Mass (ESI+) : 408 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.73-1.89(2H, m), 2.03(3H, s), 2.40-2.52(2H, m), 2.62-2.70(2H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.18(1H, s), 7.24(4H, s), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.18(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 333

## 【0733】

10

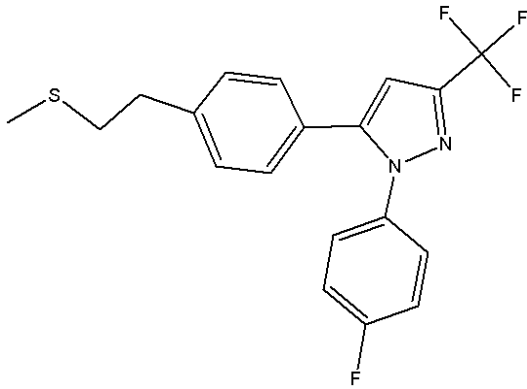
20

30

40



## 【化 2 7 3】



10

( E 0 3 3 3 )

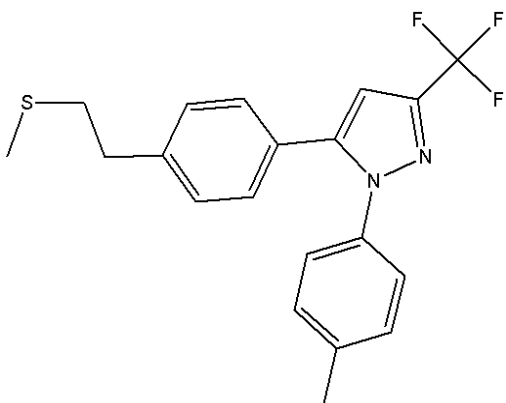
【 0 7 3 4 】

本化合物は、E 0 3 3 1 と同様の方法に従って取得した。

実施例 3 3 4

【 0 7 3 5 】

【化 2 7 4】



20

( E 0 3 3 4 )

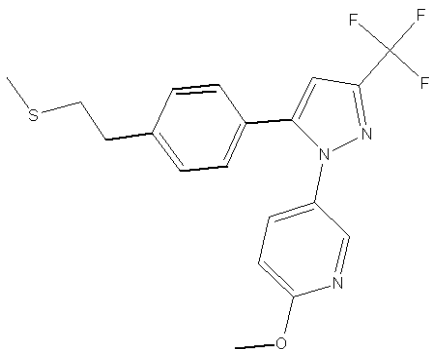
【 0 7 3 6 】

本化合物は、E 0 3 3 1 と同様の方法に従って取得した。

実施例 3 3 5

【 0 7 3 7 】

【化 2 7 5】



40

( E 0 3 3 5 )

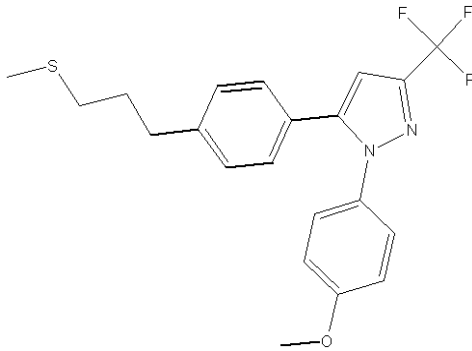
【 0 7 3 8 】

本化合物は、E 0 3 3 1 と同様の方法に従って取得した。

実施例 3 3 6

【 0 7 3 9 】

## 【化276】



(E0336)

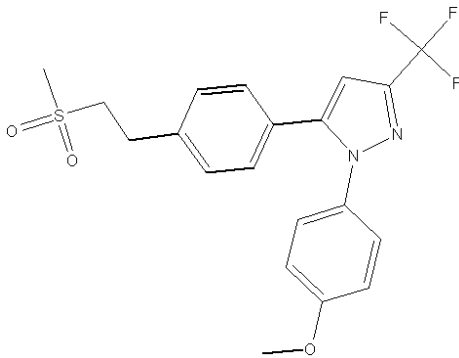
## 【0740】

本化合物は、E0331と同様の方法に従って取得した。

## 実施例337

## 【0741】

## 【化277】



(E0337)

## 【0742】

E0331 (250 mg)、mcpba (165 mg) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> からなる混合物を氷冷下に1時間攪拌し、さらにmcpba (55 mg) を加えた。氷冷下に1時間攪拌した後、反応混合物をCHCl<sub>3</sub> と飽和NaHCO<sub>3</sub> に分配した。有機層を分離し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Hex/EtOAc) に付し、141 mg (52%) のE0337を得た。

IR (film): 1511.9, 1303.6, 1240.0, 1130.1cm<sup>-1</sup>.

オキシド: FR267958

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.599(s, 3H), 2.85-3.21(m, 4H), 3.828(s, 3H), 6.721(s, 1H), 6.872(d, J=9.0Hz, 2H), 7.141(s, 4H), 7.179(d, J=9.0Hz, 2H)。

MS: (M+Na)<sup>+</sup> 431.1 (M110092-2)

## 実施例338

## 【0743】

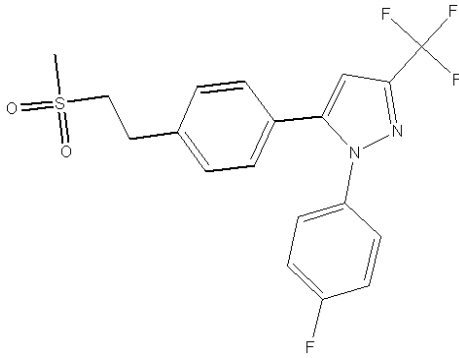
10

20

30

40

## 【化278】



10

(E0338)

【0744】

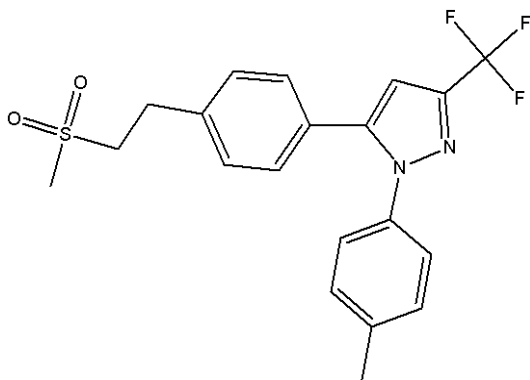
本化合物は、E0337と同様の方法に従って取得した。

IR (film): 1511.9, 1469.5, 1311.4, 1282.4, 1236.2, 1126.2, 973.9, 823.5, 759.8 cm<sup>-1</sup>。

実施例339

【0745】

【化279】



20

(E0339)

【0746】

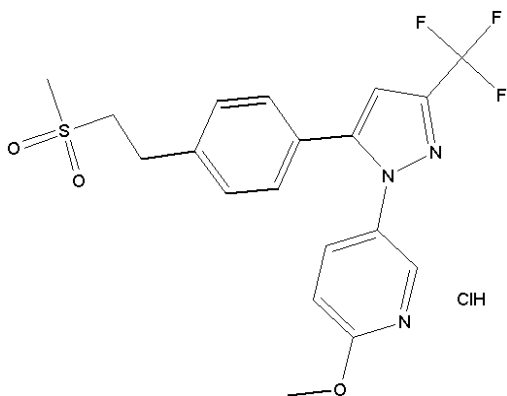
本化合物は、E0337と同様の方法に従って取得した。

IR (film): 1511.9, 1469.5, 1311.4, 1282.4, 1236.2, 1128.2, 973.9, 823.5, 759.8 cm<sup>-1</sup>。

実施例340

【0747】

【化280】



40

(E0340)

【0748】

50

本化合物は、E 0 3 3 7 と同様の方法に従って取得した。

IR(film): 1673.9, 1616.1, 1498.4, 1477.2, 1467.6, 1390.4, 1307.5, 1290.1, 1240.0, 1160.9, 1132.0, 971.9, 756.0cm<sup>-1</sup>。

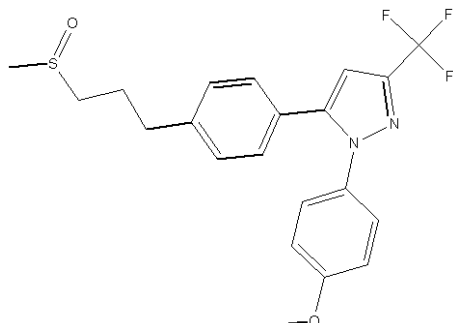
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.76-2.94(m, 4H), 3.927(s, 3H), 3.943(s, 3H), 6.728(s, 1H), 6.752(d, J=8.9Hz, 1H), 7.12-7.26(m, 4H), 7.46-7.59(m, 1H), 8.04-8.10(m, 1H)。

MASS (M+Na)+445.1 ( F R 2 6 7 9 5 8 - N )

実施例 3 4 1

【 0 7 4 9 】

【 化 2 8 1 】



10

( E 0 3 4 1 )

【 0 7 5 0 】

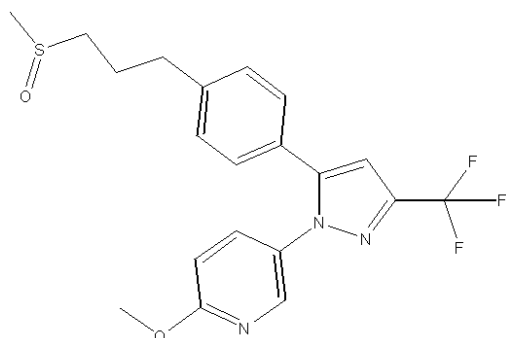
E 0 3 3 6 ( 4 5 0 m g ) とジクロロメタン ( 4 5 m l ) との溶液に、室温でMCPBA ( 3 0 6 m g ) を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub> ( 2 回 ) および水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル ( 5 0 m l ) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、470mgのE 0 3 4 1を油として得た。

20

実施例 3 4 2

【 0 7 5 1 】

【 化 2 8 2 】



30

( E 0 3 4 2 )

【 0 7 5 2 】

E 0 3 4 2 は、E 0 3 4 1 と同様の方法で調製した。

40

白色粉末

mp. 92-93

IR (KBr) : 3080, 2952, 1612, 1566, 1547, 1529, 1500cm<sup>-1</sup>

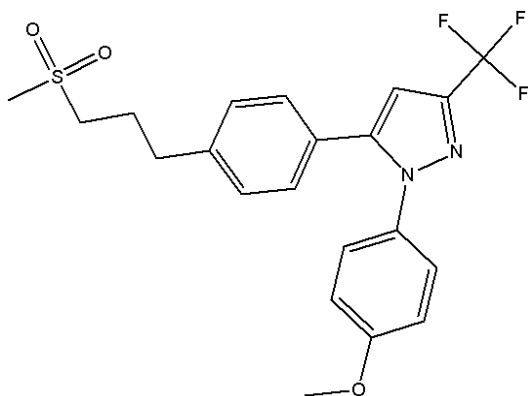
Mass (ESI+) : 424 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.87-2.00(2H, m), 2.51(3H, s), 2.56-2.78(4H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.9 Hz), 7.19(1H, s), 7.21-7.31(4H, m), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 4 3

【 0 7 5 3 】

## 【化283】



10

(E0343)

## 【0754】

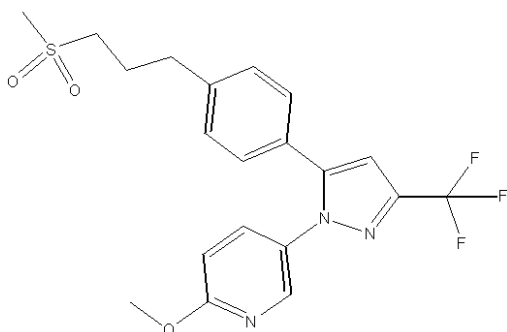
E0336 (450 mg) とジクロロメタン (45 ml) との溶液に、室温で MCPBA (306 mg) を加えた。1時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2回) および水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、濾過して減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル (50 ml) 上のカラムクロマトグラフィーに付し、EtOH から再結晶して 168 mg (44%) の E0343 を得た。

実施例344

20

## 【0755】

## 【化284】



30

(E0344)

## 【0756】

E0342 (666.3 mg) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6 ml との溶液に、氷浴冷却下、3-クロロ過安息香酸 (407 mg) を加えた。反応混合物を外気温で1時間攪拌した。この混合物を CHCl<sub>3</sub> で希釈し、1M NaOH、5% チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を AcOEt - n - ヘキサン から再結晶し、E0344 (565.2 mg) を白色粉末として得た。

mp. 121-122

40

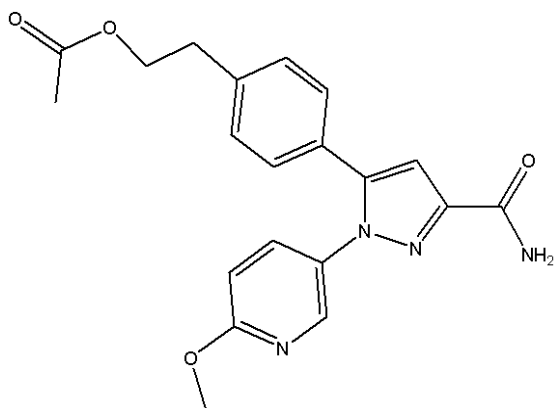
IR (KBr) : 3120, 2954, 1707, 1693, 1647, 1612, 1566, 1547, 1529, 1500cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 440 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.93-2.06(2H, m), 2.67-2.75(2H, m), 2.96(3H, s), 3.04-3.13(2H, m), 3.88(3H, s), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.19(1H, s), 7.19-7.31(4H, m), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.8 Hz)

実施例345

## 【0757】

## 【化285】



(E0345)

## 【0758】

E0363 (0.43 g) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 ml との懸濁液に、氷浴冷却下に塩化オキサリル 286 mg を加えた。DMF 1 滴を加え、混合物を同温度で1時間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣をTHF 5 ml に溶かし、氷浴冷却下に水酸化アンモニウム水溶液 5 ml に加えた。混合物を同温度で1時間攪拌し、AcOEt で希釈し、1 M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n-ヘキサン = 60% を溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化して、E0345 (287.8 mg) を白色粉末として得た。

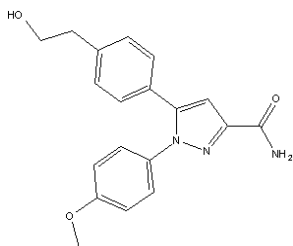
Mass (ESI+) : 381 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.97(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.8 Hz), 3.87(3H, s), 4.21(2H, t, J=6.8 Hz), 6.91(1H, d, J=8.8 Hz), 6.98(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.4 Hz), 7.28(2H, d, J=8.4 Hz), 7.38(1H, brs), 7.63-7.75(1H, brs), 7.72(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.7 Hz)

## 実施例346

## 【0759】

## 【化286】



(E0346)

## 【0760】

E0109 (449.1 mg)、ナトリウムメトキシド 238 mg およびホルムアミド 5 ml からなる混合物を70 °C で5時間加熱した。混合物を外気温に放冷し、酢酸エチルとH<sub>2</sub>Oに配分した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、CHCl<sub>3</sub>、次いでMeOH / CHCl<sub>3</sub> = 2%、5% を溶出液として精製し、E0346 (235.7 mg) を白色粉末として得た。

Mass (ESI+) : 338 (M+H)<sup>+</sup>

400MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.70(2H, t, J=6.9 Hz), 3.56-3.62(2H, m), 3.79(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 6.92(1H, s), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(2H, d, J=8.3 Hz), 7.20(2H, d, J=8.3 Hz), 7.27(2H, d, J=8.9 Hz), 7.33(1H, s), 7.64(1H, s)

10

20

30

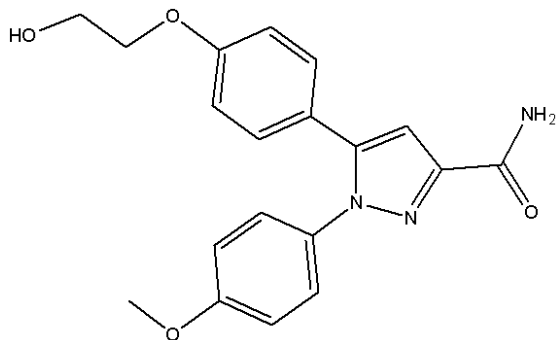
40

50

## 実施例 3 4 7

【 0 7 6 1 】

【 化 2 8 7 】



( E 0 3 4 7 )

【 0 7 6 2 】

E 0 3 4 7 は、E 0 3 4 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

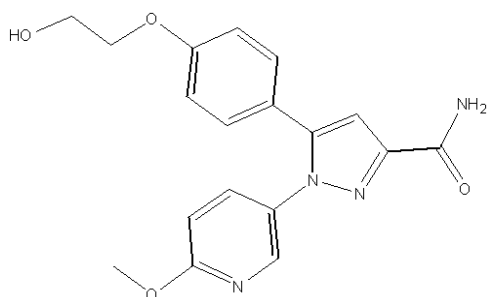
Mass (ESI+) : 454 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.65-3.73(2H, m), 3.78(3H, s), 3.94-4.00(2H, m), 4.86(1H, t, J=5.5 Hz), 6.88(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.26(2H, d, J=8.9 Hz), 7.32(1H, s), 7.63(1H, s)

実施例 3 4 8

【 0 7 6 3 】

【 化 2 8 8 】



( E 0 3 4 8 )

【 0 7 6 4 】

E 0 3 4 8 は、E 0 3 4 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 355 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.65-3.74(2H, m), 3.87(3H, s), 3.96-4.05(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.5 Hz), 6.88-6.97(4H, m), 7.20(2H, d, J=8.7 Hz), 7.37(1H, brs), 7.67-7.73(1H, brs, overlapping), 7.71(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.6 Hz)

実施例 3 4 9

【 0 7 6 5 】

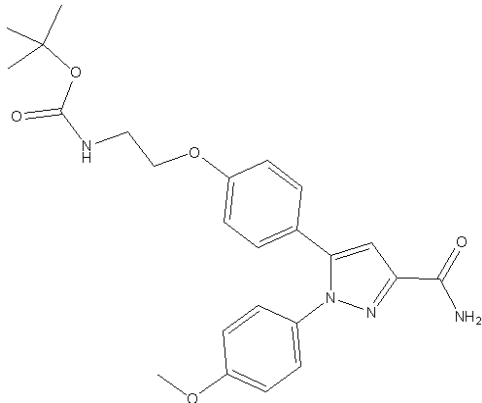
10

20

30

40

## 【化 2 8 9】



10

( E 0 3 4 9 )

【 0 7 6 6 】

E 0 3 4 9 は、E 0 3 4 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 453 (M+H)+

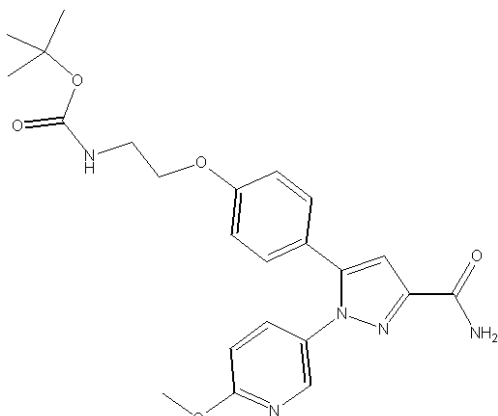
400MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.24-3.29(2H, m), 3.78(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.8 Hz), 6.88(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=9.0 Hz), 6.97-7.00(1H, br), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.25(2H, d, J=9.0 Hz), 7.32(1H, brs), 7.62(1H, brs)

20

実施例 3 5 0

【 0 7 6 7 】

【化 2 9 0】



30

( E 0 3 5 0 )

【 0 7 6 8 】

E 0 3 5 0 は、E 0 3 4 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 454 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.88(3H, s), 3.93-3.99(2H, m), 6.88-7.10(4H, m), 6.91(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.7 Hz), 7.36(1H, brs), 7.68(1H, brs), 7.71(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.7 Hz)

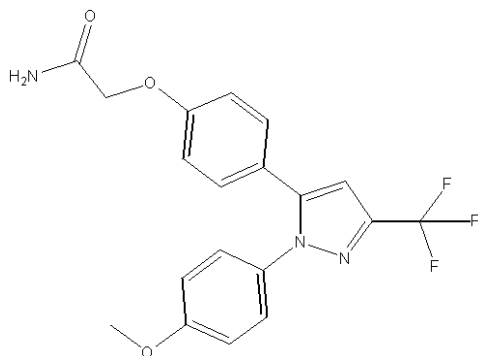
40

実施例 3 5 1

【 0 7 6 9 】



## 【化 2 9 1】



( E 0 3 5 1 )

## 【 0 7 7 0 】

E 0 3 5 1 は、E 0 3 4 6 と同様の方法で調製した。

mp. 168-169

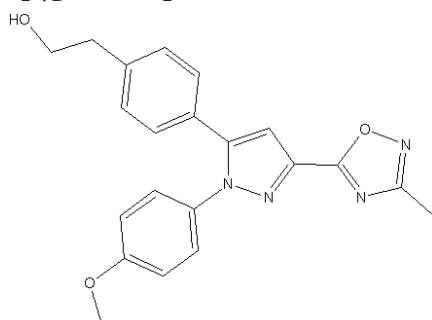
IR (KBr) : 3381, 3192, 1705, 1695, 1674, 1643, 1614, 1564, 1549, 1516cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 392 (M+H)<sup>+</sup>

400MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.79(3H, s), 4.43(2H, s), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.08(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.9 Hz), 7.28(2H, d, J=9.0 Hz), 7.40(1H, brs), 7.54(1H, brs)

実施例 3 5 2

## 【 0 7 7 1 】

## 【化 2 9 2】



( E 0 3 5 2 )

## 【 0 7 7 2 】

E 0 3 4 6 ( 4 3 3 . 5 m g )、N, N - ジメチルアセトアミドジメチルアセタール 8 5 6 m g およびトルエン 5 m l からなる混合物を 1 0 0 に 4 0 分間加熱した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、減圧下に濃縮した。残渣をトルエン 5 m l に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 8 9 3 m g および A c O H 3 m l を添加し、混合物を 1 0 0 に 1 時間加熱した。混合物を外気温まで冷却し、A c O E t および H 2 O に分配した。有機層を H 2 O、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、A c O E t / n - ヘキサン = 4 0 %、6 0 %、8 0 % を溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮した。残渣を A c O E t / n - ヘキサンから結晶化し、E 0 3 5 2 ( 2 0 3 m g ) を白色粉末として得た。

mp. 148-150

IR (KBr) : 3431, 3425, 3406, 1614, 1547, 1510cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 377 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.44(3H, s), 2.72(2H, t, J=6.9 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 3.80(3H, s), 4.66(1H, t, J=5.1 Hz), 7.02(2H, d, J=8.9 Hz), 7.20(2H, d, J=9.0 Hz), 7.24(2H, d, J=9.0 Hz), 7.28-7.36(3H, m)

10

20

30

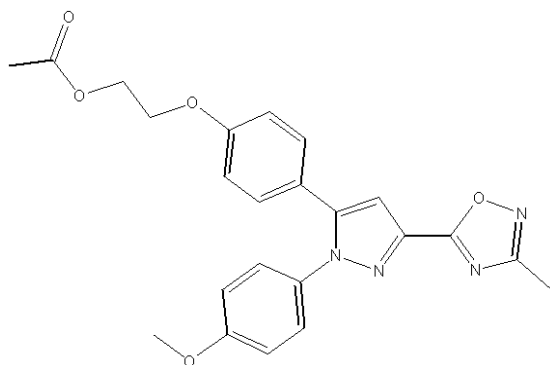
40

50

## 実施例 3 5 3

【 0 7 7 3 】

【 化 2 9 3 】



( E 0 3 5 3 )

【 0 7 7 4 】

E 0 3 5 3 は、E 0 3 5 2 と同様の方法で調製した。

油

Mass (ESI+) : 435 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.03(3H, s), 2.44(3H, s), 3.80(3H, s), 4.17-4.22(2H, m), 4.25-4.35(2H, m), 6.97(2H, d, J=8.7 Hz), 7.02(2H, d, J=9.0 Hz), 7.23(2H, d, J=8.7 Hz), 7.27(1H, s), 7.31(2H, d, J=9.0 Hz)

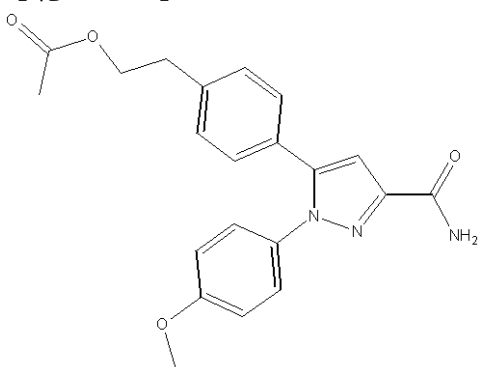
10

20

## 実施例 3 5 4

【 0 7 7 5 】

【 化 2 9 4 】



( E 0 3 5 4 )

【 0 7 7 6 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 ml 中、E 0 3 4 6 ( 1 0 2 . 6 m g ) とピリジン 2 4 1 m g の溶液に、無水酢酸 1 2 4 m g を加えた。反応混合物を外気温で 1 時間攪拌した。無水酢酸 6 2 m g およびピリジン 1 m l を加え、外気温で一晩攪拌した。無水酢酸 6 2 m g を加え、外気温で 4 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび 1 M HCl に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留固体を集め、ジイソプロピルエーテルで洗い、E 0 3 5 4 ( 7 6 . 3 m g ) を白色粉末として得た。

30

40

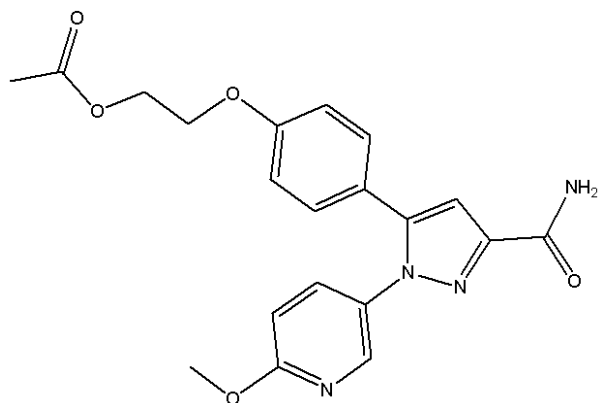
Mass (ESI+) : 380 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.96(3H, s), 2.87(2H, t, J=6.8 Hz), 3.78(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 6.94(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15-7.30(6H, m), 7.33(1H, s), 7.64(1H, s)

## 実施例 3 5 5

【 0 7 7 7 】

## 【化 2 9 5】



10

( E 0 3 5 5 )

## 【 0 7 7 8 】

E 0 3 5 5 は、E 0 3 5 4 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 397 (M+H)+

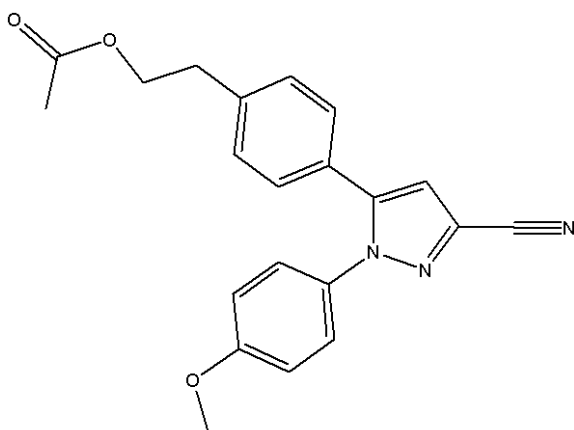
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 2.03(3H, s), 3.87(3H, s), 4.16-4.21(2H, m), 4.29-4.34(2H, m), 6.88-6.98(4H, m), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.37(1H, brs), 7.68-7.70(1H, brs, overlapping), 7.71(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.16(1H, d, J=2.7 Hz)

20

実施例 3 5 6

## 【 0 7 7 9 】

## 【化 2 9 6】



30

( E 0 3 5 6 )

## 【 0 7 8 0 】

DMF 0.5 ml に、氷浴冷却下、オキシ塩化リン 40.4 mg を加えた。同温度で 5 分間攪拌した後、E 0 3 5 4 (50 mg) を一度に加えた。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌し、重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応停止した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を H2O、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して E 0 3 5 6 (45.0 mg) を油として得た。

40

Mass (ESI+) : 403 (M+CH3CN+H)+

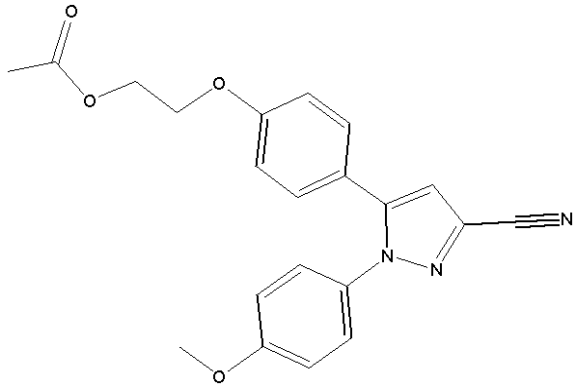
Mass (API-ES positive) : 362 (M+H)+ , 384 (M+Na)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.96(3H, s), 2.88(2H, t, J=6.8 Hz), 3.79(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15-7.31(6H, m), 7.36(1H, s)

実施例 3 5 7

## 【 0 7 8 1 】

## 【化 2 9 7】



10

( E 0 3 5 7 )

## 【 0 7 8 2 】

E 0 3 5 7 は、E 0 3 5 6 と同様の方法で調製した。

油

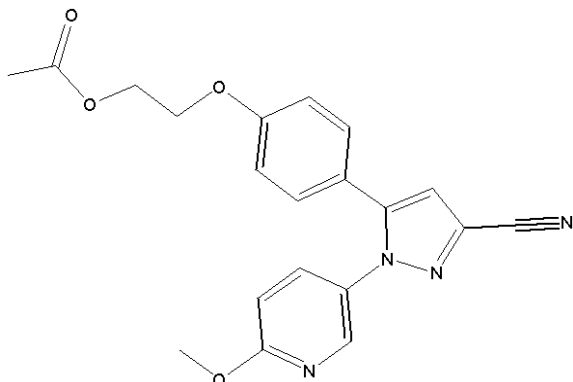
Mass (ESI+) : 378 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 2.02(3H, s), 3.79(3H, s), 4.15-4.21(2H, m), 4.29-4.34(2H, m), 6.93-7.04(4H, m), 7.18(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.31(3H, m)

実施例 3 5 8

## 【 0 7 8 3 】

## 【化 2 9 8】



20

30

( E 0 3 5 8 )

## 【 0 7 8 4 】

E 0 3 5 8 は、E 0 3 5 6 と同様の方法で調製した。

油

Mass (ESI+) : 379 (M+H)+

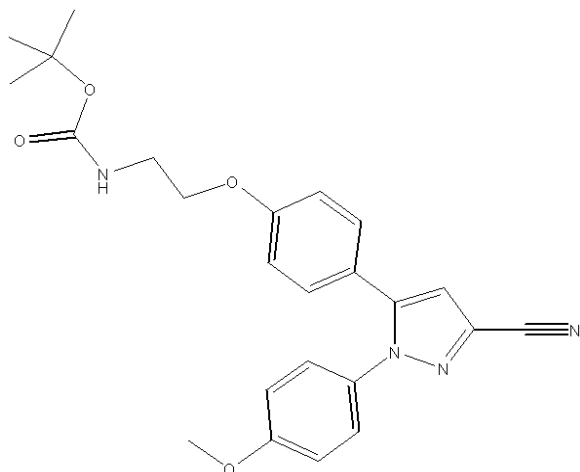
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 2.02(3H, s), 3.88(3H, s), 4.17-4.21(2H, m), 4.29-4.34(2H, m), 6.90-7.03(3H, m), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.36(1H, s), 7.74(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.20(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 5 9

## 【 0 7 8 5 】

40

## 【化299】



10

(E0359)

【0786】

E0359は、E0356と同様の方法で調製した。

無定形粉末

Mass (ESI+) : 435 (M+H)+

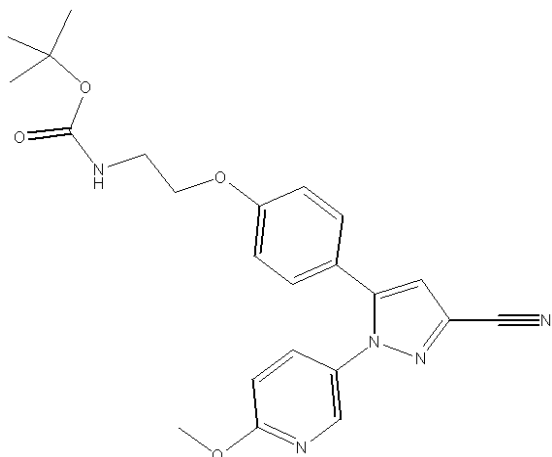
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.79(3H, s), 3.92-3.98(2H, m), 6.90-7.08(1H, br, overlapping), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(2H, d, J=9.0 Hz), 7.30(1H, s)

20

実施例360

【0787】

【化300】



30

(E0360)

【0788】

E0360は、E0356と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 436 (M+H)+

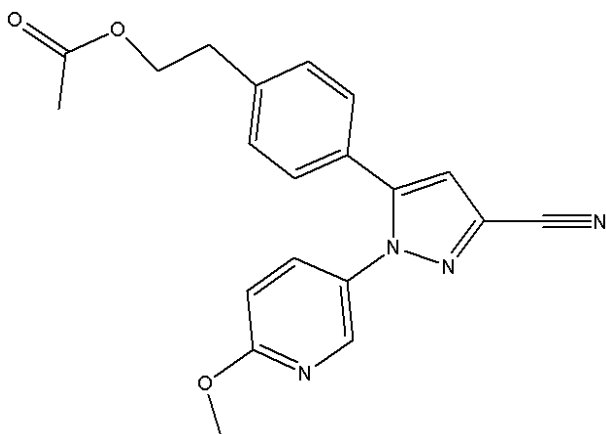
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.88(3H, s), 3.93-3.99(2H, m), 6.90-7.01(1H, overlapping), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.21(2H, d, J=8.8 Hz), 7.34(1H, s), 7.73(1H, d, J=2.7, 8.8 Hz), 8.20(1H, d, J=2.7 Hz)

40

実施例361

【0789】

## 【化301】



10

(E0361)

## 【0790】

E0361は、E0356と同様の方法でE0345から調製した。

油

Mass (ESI+) : 363 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) :

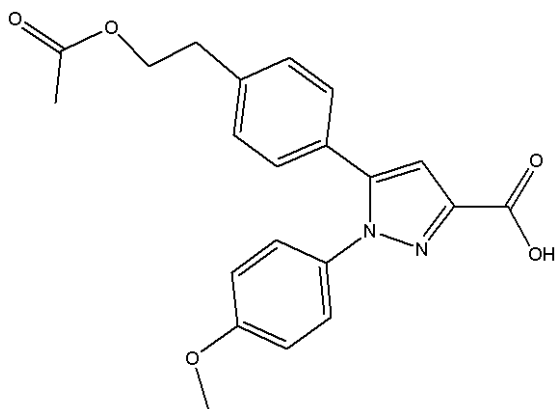
1.96(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.8 Hz), 3.88(3H, s), 4.21(2H, t, J=6.8 Hz), 6.92(1H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=8.3 Hz), 7.30(2H, d, J=8.3 Hz), 7.41(1H, s), 7.75(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.20(1H, d, J=2.7 Hz)

20

実施例362

## 【0791】

## 【化302】



30

(E0362)

## 【0792】

E0261 (441.6 mg)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 ml およびピリジン 2 ml の溶液に、塩化アセチル 0.28 ml の溶液を氷浴冷却下に加えた。反応混合物を外気温で1時間攪拌した。塩化アセチル 0.14 ml を加え、外気温で1時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、混合物を外気温で一夜攪拌した。混合物を6M HClによりpH2の酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層をH<sub>2</sub>Oおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、E0362 (405.3 mg) を白色粉末として得た。

40

Mass (ESI+) : 381 (M+H)+

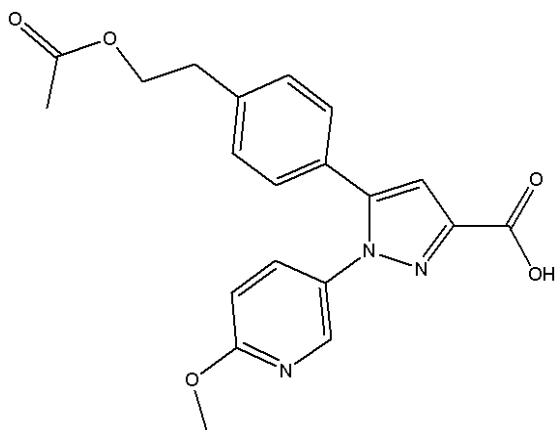
200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.96(3H, s), 2.87(2H, t, J=6.8 Hz), 3.79(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 6.96-7.02(3H, m), 7.15-7.27(6H, m), 12.91(1H, br)

実施例363

## 【0793】

50

## 【化303】



10

(E0363)

## 【0794】

E0363は、E0362と同様の方法で調製した。

油

Mass (ESI+) : 382 (M+H)+

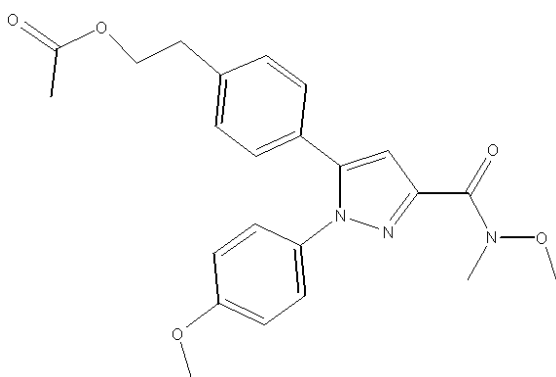
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.04(3H, s), 2.94(2H, t, J=7.0 Hz), 3.95(3H, s), 4.29(2H, t, J=7.0 Hz), 6.76(1H, d, J=8.8 Hz), 7.08(1H, s), 7.04-7.35(4H, m), 7.59(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.12(1H, d, J=2.7 Hz)

20

## 実施例364

## 【0795】

## 【化304】



30

(E0364)

## 【0796】

E0362 (395 mg) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml との懸濁液に、塩化オキサリル 264 mg を氷浴冷却下に加えた。DMF 1 滴を加え、混合物を外気温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml に溶かし、氷浴冷却し、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 203 mg と トリエチルアミン (525 mg) を加え、その混合物を外気温で一晩攪拌した。混合物を AcOEt で希釈し、1 M HCl、重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、CHCl<sub>3</sub>、次いで AcOEt / CHCl<sub>3</sub> = 10%、20% を溶出液として精製し、E0364 (418.4 mg) を油として得た。

40

Mass (ESI+) : 424 (M+H)+

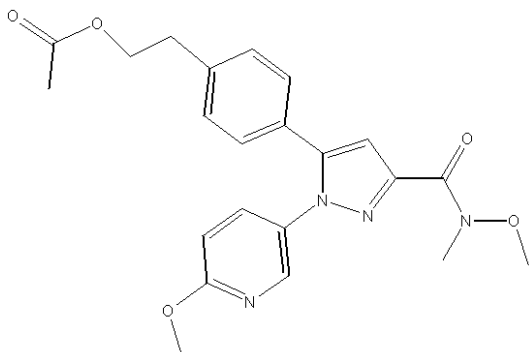
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.97(3H, s), 2.88(2H, t, J=6.8 Hz), 3.38(3H, s), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 4.20(2H, t, J=6.8 Hz), 6.94-7.03(3H, m), 7.16-7.27(6H, m)

## 実施例365

## 【0797】

50

## 【化305】



10

(E0365)

## 【0798】

E0365はE0364と同様の方法で、E0363およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩から調製した。

油

Mass (ESI+) : 425 (M+H)+

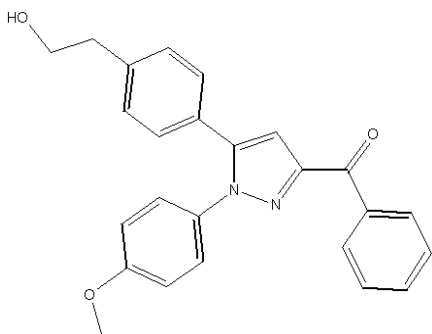
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.97(3H, s), 2.89(2H, t, J=6.8 Hz), 3.37(3H, s), 3.77(3H, s), 3.88(3H, s), 4.21(2H, t, J=6.8 Hz), 6.91(1H, d, J=8.8 Hz), 6.98(1H, s), 7.20-7.33(4H, m), 7.70(1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 8.15(1H, d, J=2.8 Hz)

20

実施例366

## 【0799】

## 【化306】



30

(E0366)

## 【0800】

1.0 M 臭化フェニルマグネシウム含有THF溶液3.4 mlに、E0364(106.5 mg)とTHF 2 mlとの溶液を氷浴冷却下に加えた。同温度で1時間攪拌後、混合物を飽和aqNH<sub>4</sub>Clに注ぎ込み、AcOEtで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=30%、40%、50%を溶出液として精製し、E0366(107 mg)を油として得た。

40

IR (neat) : 3469, 3435, 3425, 3406, 3398, 3369, 2937, 1647, 1606, 1512cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 399 (M+H)+

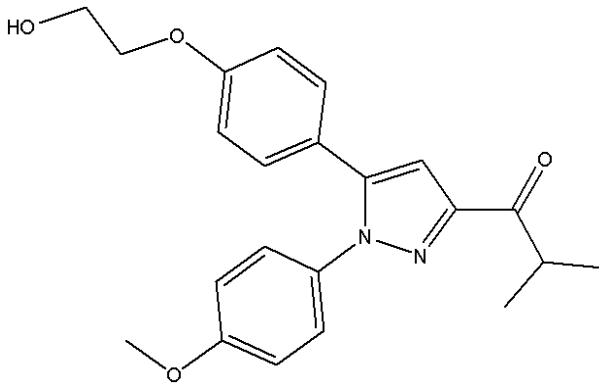
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.72(2H, t, J=6.9 Hz), 3.56-3.66(2H, m), 3.80(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 7.02(2H, d, J=8.9 Hz), 7.20(1H, s), 7.22(4H, s), 7.34(2H, d, J=8.9 Hz), 7.52-7.68(3H, m), 8.25(2H, d, J=8.5 Hz)

実施例367

## 【0801】



## 【化 3 0 7】



( E 0 3 6 7 )

## 【 0 8 0 2】

E 0 3 6 7 は、E 0 3 6 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 95-96

IR (KBr) : 3498, 3476, 2966, 1678, 1649, 1612, 1547, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 381 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.15(6H, d, J=6.8 Hz), 3.61-3.75(3H, m), 3.79(3H, s), 3.95-4.00(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.3 Hz), 6.91(2H, d, J=8.7 Hz), 6.98(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)

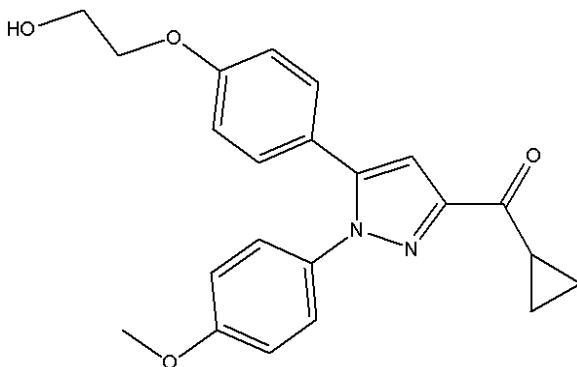
10

20

実施例 3 6 8

## 【 0 8 0 3】

## 【化 3 0 8】



( E 0 3 6 8 )

## 【 0 8 0 4】

E 0 3 6 8 は、E 0 3 6 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 132-133

IR (KBr) : 3390, 3334, 3288, 1707, 1670, 1612, 1564, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 379 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.04(4H, d, J=6.2 Hz), 3.03(1H, m), 3.65-3.73(2H, m), 3.80(3H, s), 3.95-4.00(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.92(2H, d, J=8.7 Hz), 6.96(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.31(2H, d, J=8.9 Hz)

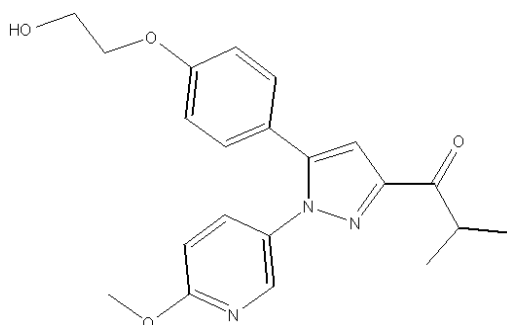
30

40

実施例 3 6 9

## 【 0 8 0 5】

## 【化309】



(E0369)

## 【0806】

E0369は、E0366と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 108-109

IR (KBr) : 3440, 2966, 1678, 1610, 1566, 1549, 1533, 1502cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 382 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.16(6H, d, J=6.9 Hz), 3.64-3.74(3H, m), 3.88(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.93(1H, d, J=8.9 Hz), 6.94(2H, d, J=8.7 Hz), 7.02(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.74(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 8.18(1

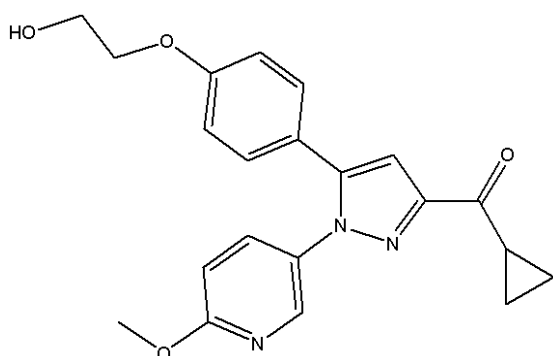
10

20

実施例370

## 【0807】

## 【化310】



(E0370)

## 【0808】

E0370は、E0368と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 104-106

IR (KBr) : 3367, 2947, 1668, 1610, 1566, 1549, 1531cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 380 (M+H)<sup>+</sup>

2500MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.05(4H, d, J=6.2 Hz), 3.04(1H, m), 3.65-3.73(2H, m), 3.89(3H, s), 3.96-4.02(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.06(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.76(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.21(1H, d, J=2.6 Hz)

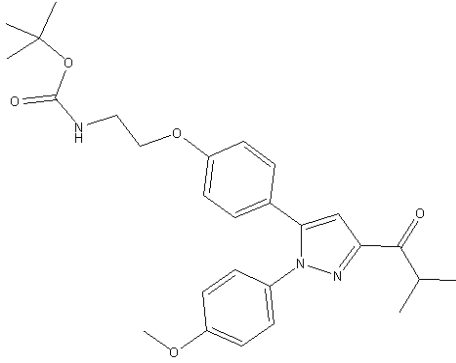
30

40

実施例371

## 【0809】

## 【化 3 1 1】



10

( E 0 3 7 1 )

## 【 0 8 1 0 】

E 0 3 7 1 は、E 0 3 6 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 480 (M+H)+

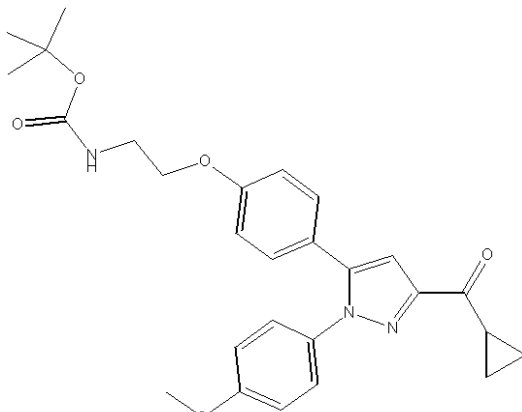
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.15(6H, d, J=6.9 Hz), 1.37(9H, s), 3.25-3.33(2H, m), 3.68(1H, m), 3.79(3H, s), 3.91-3.98(2H, m), 6.90(2H, d, J=8.7 Hz), 6.90-7.05(1H, overlapping), 6.97(1H, s), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)

20

実施例 3 7 2

## 【 0 8 1 1 】

## 【化 3 1 2】



30

( E 0 3 7 2 )

## 【 0 8 1 2 】

E 0 3 7 2 は、E 0 3 6 8 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 477 (M+H)+

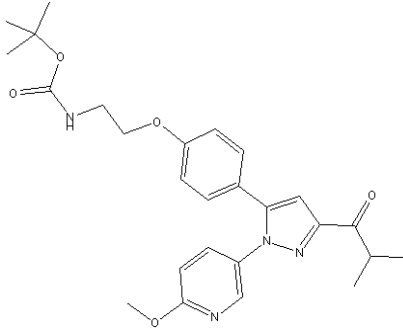
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.04(4H, d, J=6.2 Hz), 1.37(9H, s), 3.04(1H, m), 3.22-3.33(2H, m), 3.80(3H, s), 3.95(2H, t, J=5.7 Hz), 6.88-7.03(1H, overlapping), 6.91(2H, d, J=8.7 Hz), 6.97(1H, s), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.31(2H, d, J=8.9 Hz)

40

実施例 3 7 3

## 【 0 8 1 3 】

## 【化 3 1 3】



( E 0 3 7 3 )

## 【 0 8 1 4 】

E 0 3 7 3 は、E 0 3 6 6 と同様の方法で調製した。

白色粉末

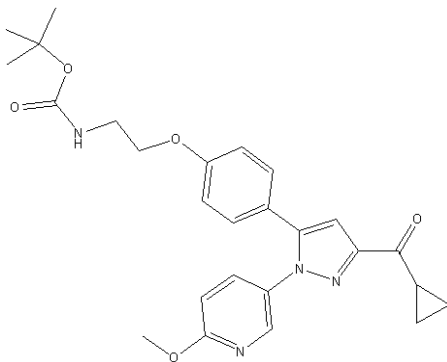
Mass (ESI+) : 481 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.16(6H, d, J=6.9 Hz), 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.68(1H, m), 3.88(3H, s), 3.93-3.99(2H, m), 6.90-7.02(5H, m), 7.22(2H, d, J=8.7 Hz), 7.73(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.18(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 7 4

## 【 0 8 1 5 】

## 【化 3 1 4】



( E 0 3 7 4 )

## 【 0 8 1 6 】

E 0 3 7 4 は、E 0 3 6 8 と同様の方法で調製した。

白色粉末

Mass (ESI+) : 479 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.05(4H, d, J=6.2 Hz), 1.37(9H, s), 3.04(1H, m), 3.23-3.33(2H, m), 3.89(3H, s), 3.93-3.99(2H, m), 6.89-7.08(5H, m), 7.22(2H, d, J=8.7 Hz), 7.76(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.21(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 7 5

## 【 0 8 1 7 】

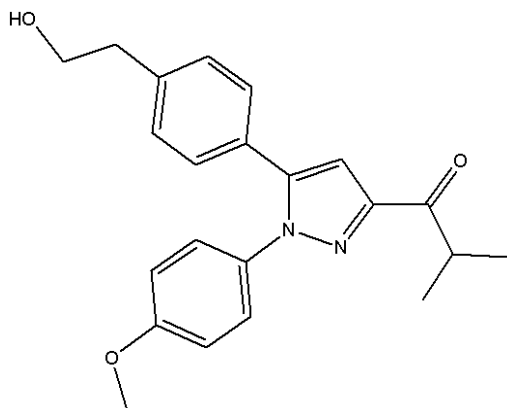
10

20

30

40

## 【化 3 1 5】



( E 0 3 7 5 )

## 【 0 8 1 8 】

E 0 3 7 5 は、E 0 3 6 6 と同様の方法で E 0 3 6 4 から調製した。

油

IR (neat) : 3487, 3469, 3435, 3408, 3398, 3369, 2966, 2933, 1678, 1512cm<sup>-1</sup>

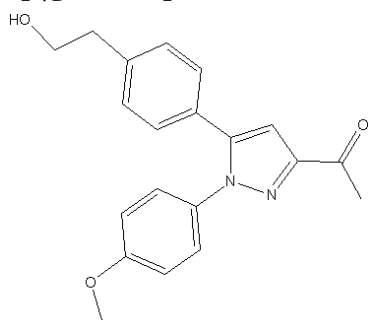
Mass (ESI+) : 365 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.19(6H, d, J=7.9 Hz), 2.70(2H, t, J=6.9 Hz), 3.54-3.75(3H, m), 3.79(3H, s), 4.64(1H, t, J=5.1 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.02(1H, s), 7.16(2H, d, J=8.6 Hz), 7.21(2H, d, J=8.6 Hz), 7.29(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 3 7 6

## 【 0 8 1 9 】

## 【化 3 1 6】



( E 0 3 7 6 )

## 【 0 8 2 0 】

1.0 M 臭化メチルマグネシウム含有ジエチルエーテル溶液 2.8 ml に、E 0 3 6 4 ( 2 3 7.6 mg ) と T H F 4 ml との溶液を氷浴冷却下に滴下した。同温度で 3 0 分間攪拌後、混合物を飽和 aq N H 4 C l に注ぎ込み、A c O E t で抽出した。有機層を 1 M H C l と飽和塩化ナトリウム水溶液との混液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を T H F 1 ml に溶かし、1 M N a O H 0.4 ml を加え、混合物を外気温で数時間攪拌した。混合物を 1 M H C l 0.4 ml で中和し、A c O E t および飽和塩化ナトリウム水溶液に分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、A c O E t / n - ヘキサン = 5 0 % を溶出液として精製し、E 0 3 7 6 ( 1 3 9.1 mg ) を白色粉末として得た。

Mass (ESI+) : 337 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.54(3H, s), 2.70(2H, t, J=6.9 Hz), 3.55-3.64(2H, m), 3.80(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 7.00(2H, d, J=8.9 Hz), 7.01(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.5 Hz), 7.21(2H, d, J=8.5 Hz), 7.29(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例 3 7 7

10

20

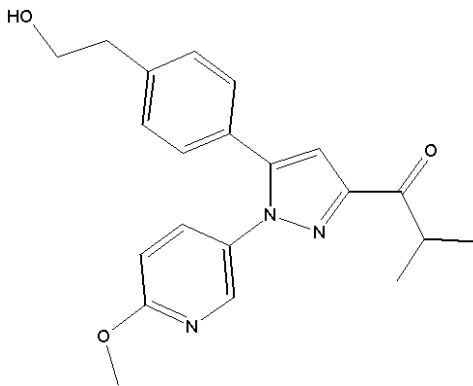
30

40

50

【 0 8 2 1 】

【 化 3 1 7 】



( E 0 3 7 7 )

【 0 8 2 2 】

E 0 3 7 7 は、E 0 3 7 6 と同様の方法で調製した。

油

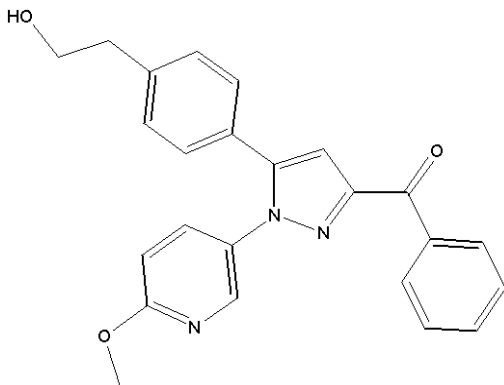
Mass (ESI+) : 366 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.16(6H, d, J=6.9 Hz), 2.72(2H, t, J=6.9 Hz), 3.55-3.75(3H, m), 3.88(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.05(1H, s), 7.17-7.29(4H, m), 7.76(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 7 8

【 0 8 2 3 】

【 化 3 1 8 】



( E 0 3 7 8 )

【 0 8 2 4 】

E 0 3 7 8 は、E 0 3 7 6 と同様の方法で調製した。

油

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.73(2H, t, J=6.9 Hz), 3.57-3.66(2H, m), 3.89(3H, s), 4.66(1H, t, J=5.0 Hz), 6.94(1H, d, J=8.8 Hz), 7.23(1H, s), 7.15-7.35(4H, m), 7.52-7.72(3H, m), 7.80(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.23-8.32(3H, m)

実施例 3 7 9

【 0 8 2 5 】

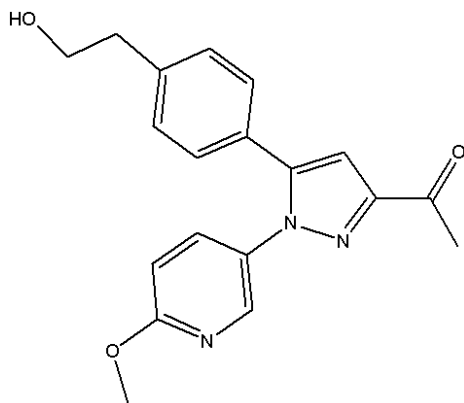
10

20

30

40

## 【化319】



(E0379)

## 【0826】

E0379は、E0376と同様の方法で調製した。

白色粉末

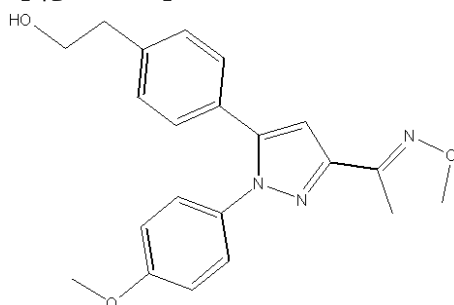
Mass (ESI+) : 338 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.55(3H, s), 2.71(2H, t, J=6.9 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 3.89(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.1 Hz), 6.93(1H, d, J=8.8 Hz), 7.05(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.6 Hz), 7.24(2H, d, J=8.6 Hz), 7.75(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例380

## 【0827】

## 【化320】



(E0380)

## 【0828】

E0376 (127 mg)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 47.3 mg、ピリジンおよびEtOH 3 mlからなる混合物を60℃に1時間加熱した。混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン = 40%を溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化して、E0380 (103.2 mg)を白色粉末として得た。

mp. 82-86

IR (KBr) : 3359, 3269, 3246, 2939, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 366(M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.20(3H, s), 2.70(2H, t, J=6.9 Hz), 3.54-3.65(2H, m), 3.78(3H, s), 3.92(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.0 Hz), 6.77(1H, s), 6.97(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12-7.26(6H, m)

実施例381

## 【0829】

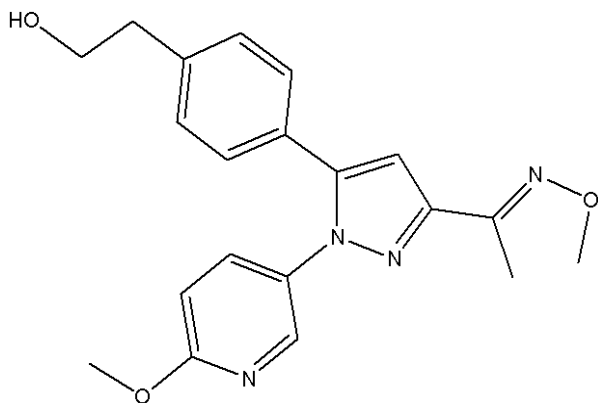
10

20

30

40

## 【化 3 2 1】



( E 0 3 8 1 )

## 【 0 8 3 0 】

E 0 3 8 1 は、E 0 3 8 0 と同様の方法で調製した。

白色粉末

mp. 94-95

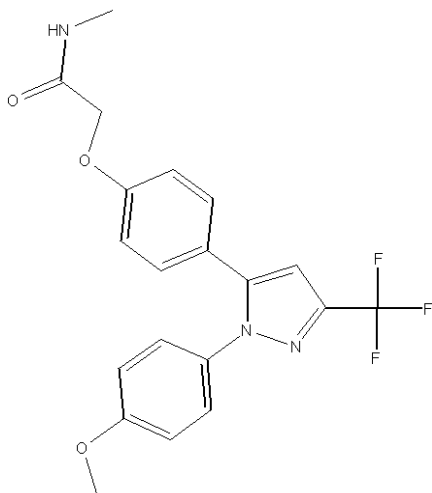
IR (KBr) : 3469, 3433, 3423, 3404, 3400, 3371, 1647, 1549cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 267(M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.20(3H, s), 2.71(2H, t, J=6.8 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 4.65(1H, t, J=5.0 Hz), 6.81(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.8 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.23(2H, d, J=8.7 Hz), 7.69(1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 8.11(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 3 8 2

## 【 0 8 3 1 】

## 【化 3 2 2】



( E 0 3 8 2 )

## 【 0 8 3 2 】

E 0 3 1 4 ( 1 0 0 m g ) とメタノール ( 2 1 m l ) との溶液に、メチルアミンとメタノールの溶液 ( 4 0 % 、 9 2 m l ) を加えた。室温で一夜攪拌した後、混合物を蒸発させて油を得た；これを調製用 TLC ( 1 m m 、 6 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) により精製して、E 0 3 8 2 ( 9 7 m g 、 1 0 0 % ) を油として得た。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) , 2.92(3H, d, J=5.0 Hz), 3.83(3H, s), 4.49(2H, s), 6.69(1H, s), 6.82-6.91(4H, m), 7.14-7.24(4H, m)。

MS(ESI+) ; 428.2(M+Na)。

IR(Neat, 20727-11), 1693.2cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 8 3

10

20

30

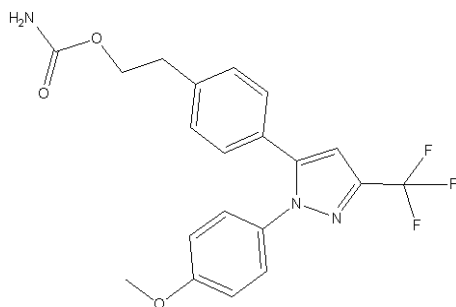
40

50



【 0 8 3 3 】

【 化 3 2 3 】



( E 0 3 8 3 )

【 0 8 3 4 】

E 0 1 1 8 1 0 0 m g と C H 2 C l 2 2 m l との溶液に、氷浴冷却下に、イソシアン酸トリクロロアセチル 6 2 . 4 m g を加えた。外気温で 3 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を T H F 1 m l 、 M e O H 1 m l および H 2 O 1 m l に溶かした。炭酸カリウム 1 5 3 m g を反応混合物に加え、外気温で一晩攪拌した。反応混合物を A c O E t および H 2 O に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留固体を A c O E t - n - ヘキサンから再結晶して、E 0 3 8 3 8 4 . 1 m g を白色粉末として得た。

mp. 169-170

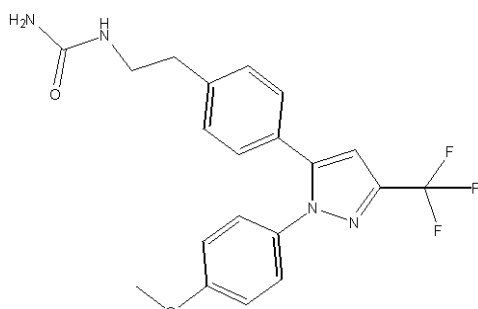
IR (KBr) : 3435, 3332, 3263, 3209, 1684, 1610, 1516cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 406 (M+H)<sup>+</sup>

400MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.84(2H, t, J=6.8 Hz), 3.79(3H, s), 4.10(2H, t, J=6.8 Hz), 6.30-6.70(2H, br), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.14(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.4 Hz), 7.26(2H, d, J=8.4 Hz), 7.29(2H, d, J=9.0 Hz)

実施例 3 8 4

【 0 8 3 5 】

【 化 3 2 4 】



( E 0 3 8 4 )

【 0 8 3 6 】

E 0 1 5 8 9 8 . 2 m g 、 トリエチルアミン 3 0 m g および C H 2 C l 2 1 m l からなる溶液に、イソシアン酸トリメチルシリル 4 2 . 7 m g を氷浴冷却下に加えた。反応混合物を同温度で 1 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーに付し、M e O H / C H C l 3 = 1 0 % により展開し、精製した。分離したシリカゲルを 1 0 % M e O H / C H C l 3 で抽出し、濾過、溶媒を減圧蒸発させた。残渣を酢酸エチル - ジイソプロピルエーテルから結晶化し、E 0 3 8 4 ( 5 9 . 7 m g ) を白色粉末として得た。

mp. 157-158

IR (KBr) : 3406, 3357, 3330, 3209, 1704, 1662, 1614, 1529, 1520cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 405 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) N006.067: 2.62-2.70(2H, m), 3.13-3.24(2H, m), 3.79(3H, s), 5.42(2H, s), 5.93(1H, t, J=5.4 Hz), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz), 7.12(1H, s), 7.

10

20

30

40

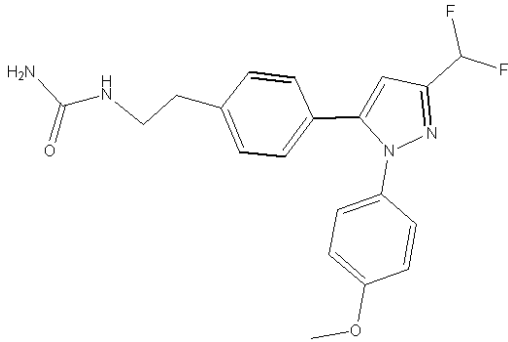
50

21(4H, s), 7.29(2H, d, J=8.8 Hz)

実施例 3 8 5

【 0 8 3 7 】

【 化 3 2 5 】



10

( E 0 3 8 5 )

【 0 8 3 8 】

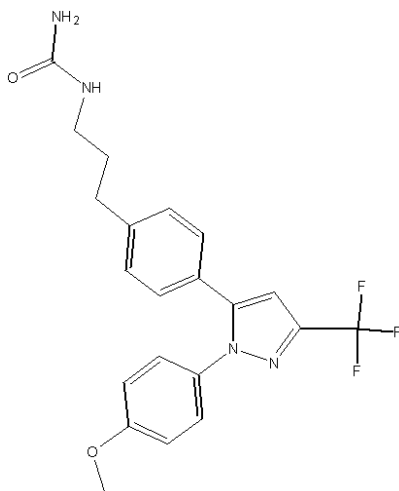
本化合物は、E 0 3 8 4 と同様の方法に従い取得した。

IR (film): 3343.9, 1656.6, 1604.5, 1550.5, 1515.8, 1457.9, 1342.2, 1251.6, 1029.8 cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 8 6

【 0 8 3 9 】

【 化 3 2 6 】



20

30

( E 0 3 8 6 )

【 0 8 4 0 】

本化合物は、E 0 3 8 4 と同様の方法に従い取得した。

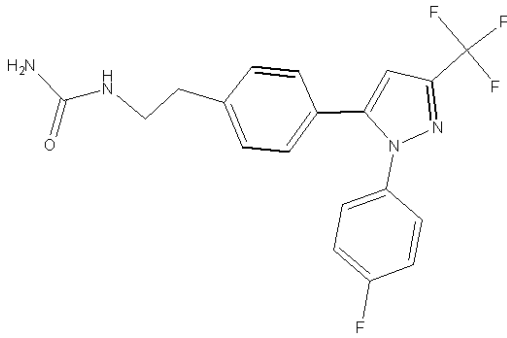
IR (film): 3345.9, 1654.6, 1604.5, 1556.3, 1513.9, 1465.6, 1240.0, 1160.9, 1132.0 cm<sup>-1</sup>。

実施例 3 8 7

【 0 8 4 1 】

40

## 【化327】



10

(E0387)

## 【0842】

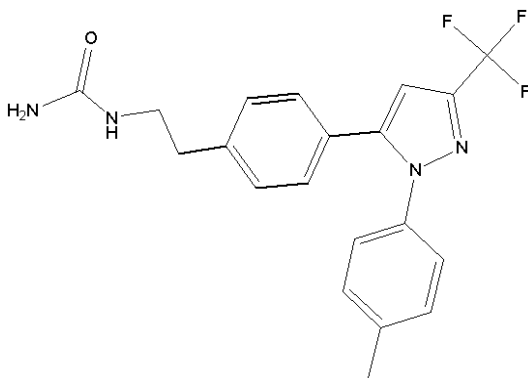
本化合物は、E0384と同様の方法に従い取得した。

IR (film): 3345.9, 1658.5, 1602.6, 1552.4, 1236.2, 1159.0, 1133.9cm<sup>-1</sup>。

実施例388

## 【0843】

## 【化328】



20

(E0388)

## 【0844】

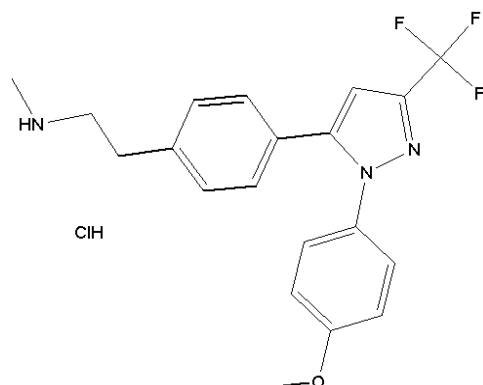
本化合物は、E0384と同様の方法に従い取得した。

IR (film): 3345.9, 1658.5, 1602.6, 1552.4, 1517.7, 1236.2, 1159.0, 1133.9cm<sup>-1</sup>。

実施例389

## 【0845】

## 【化329】



40

(E0389)

## 【0846】

E0175 (150 mg) と 4 N HCl / ジオキサン 6 ml との混合物を室温で攪拌した。2 時間後、反応混合物を減圧下に蒸発させ、128 mg (定量的) の E0389 を油として得た。

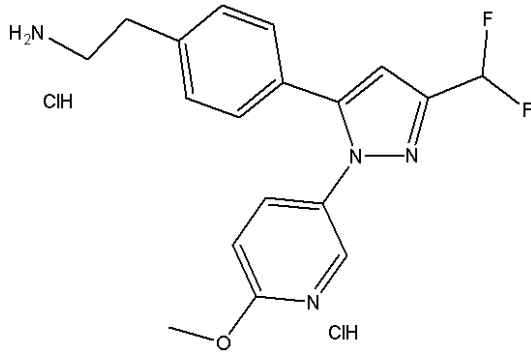
IR (film): 3403.7, 1513.9, 1467.6, 1241.9, 1162.9, 1130.1cm<sup>-1</sup>。

50

## 実施例 390

【0847】

【化330】



10

(E0390)

【0848】

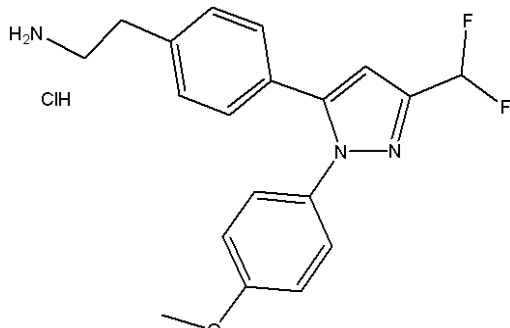
本化合物は、E0389と同様の方法に従い取得した。

IR(film): 3428.8, 1662.34, 1612.2, 1500.4, 1461.8, 1390.4, 1292.1, 1166.7, 1087.7, 1029.8cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 391

【0849】

【化331】



20

30

(E0391)

【0850】

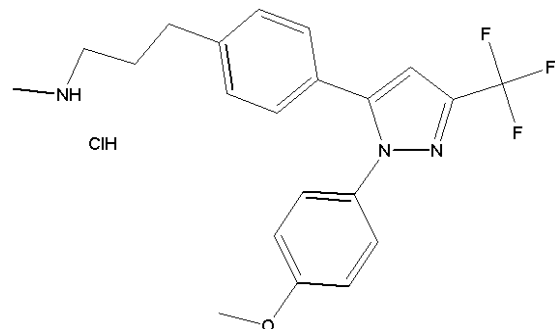
本化合物は、E0389と同様の方法に従い取得した。

IR (film): 3403.74, 2965.98, 1610.27, 1513.85, 1461.78, 1251.58, 1170.58, 1085.73, 1029.80, 836.955, 800.314 cm<sup>-1</sup>。

## 実施例 392

【0851】

【化332】



40

(E0392)

【0852】

本化合物は、E0389と同様の方法に従い取得した。

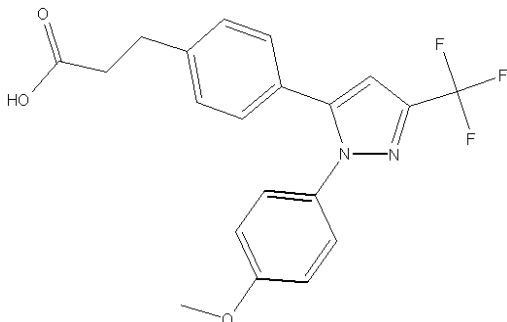
50

IR (film): 3432.7, 1511.9, 1467.6, 1240.0, 1160.9, 1130.1cm<sup>-1</sup>。

実施例 393

【0853】

【化333】



10

(E0393)

【0854】

EtOH (10 ml) 中、E0258 (100 mg) および Pd/C (100 mg) の混合物を H<sub>2</sub> 気流下に 3.0 時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧蒸発させた。残渣を EtOH に溶かし、シリンジ推進型フィルターで濾過し、蒸発させて 93 mg (93%) の E0393 を得た。

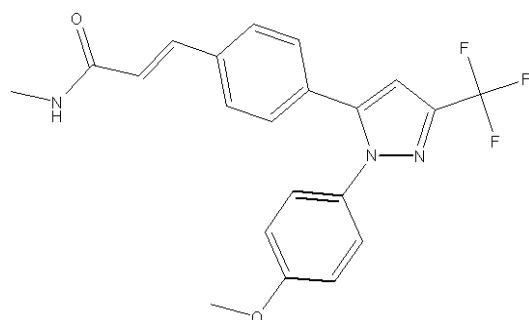
IR (film): 3019.9, 1704.8, 1513.9, 1303.6, 1238.1, 1133.9cm<sup>-1</sup>。

20

実施例 394

【0855】

【化334】



30

(E0394)

【0856】

E0258 (200 mg) とトルエン (4 ml) との懸濁液に塩化チオニル (0.19 ml) を室温で加えた。反応混合物は澄明な溶液となるまで 100 分で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下に蒸発させた。(固体となる)。THF を加え、次いで MeNH<sub>2</sub> 水溶液 (37%) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、水で反応停止させ、EtOAc で 2 回抽出した。併合した有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧下蒸発させて、63 mg (31%) の E0394 を粉末として得た。

40

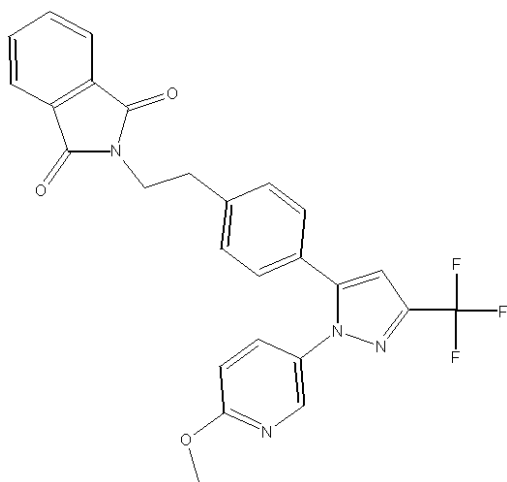
mp: 155-157

IR (film) 3297.7, 1662.3, 1617.9, 1513.9, 1236.2, 1162.9, 1133.9cm<sup>-1</sup>

実施例 395

【0857】

## 【化 3 3 5】



10

( E 0 3 9 5 )

## 【 0 8 5 8 】

E 0 3 9 9 ( 1 . 8 g )、カリウム・フタリミド ( 1 . 1 3 g ) および N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 . 6 m l ) からなる懸濁液を 8 0 °C で 3 時間 攪拌 した。混合物に水 ( 7 0 0 m l ) を加え、酢酸エチルとヘキサン ( 2 : 1 ) の混液で抽出した ( × 4 )。併合した有機層を水性水酸化ナトリウム ( 1 N ) ( × 2 ) および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油を得た；これをカラムクロマトグラフィー ( S i O 2、1 0 0 m l、3 0 % 酢酸エチル / ヘキサンにて溶出 ) により精製して油 ( 1 . 8 3 g、9 1 . 1 % ) を得た。エタノール ( 1 5 m l ) を油に加え、その混合物を室温で 1 0 分間 攪拌 した。沈殿を濾取し、エタノール ( 3 m l ) で洗い、減圧乾燥して E 0 3 9 5 を白色固体 ( 1 . 1 6 g、5 8 % ) を得た。

20

NMR(CDC13), 3.00(2H, t, J=7.6 Hz), 3.93(2H, t, J=7.6 Hz), 3.94(3H, s), 6.73(1H, s), 6.73(1H, d, J=8.7 Hz), 7.13-7.26(4H, m), 7.49(1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.70-7.86(4H, m), 8.10(1H, d, J=2.5 Hz)。

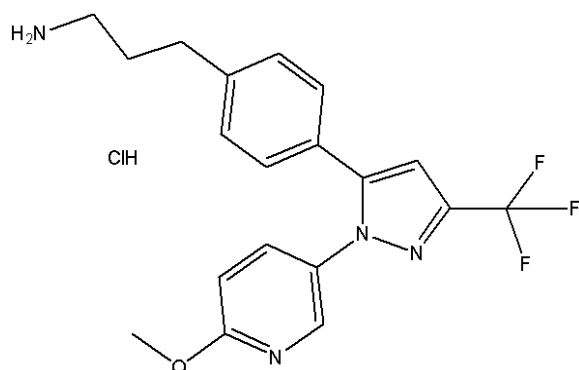
MS(ESI+), 515(M+Na)。

## 実施例 3 9 6

30

## 【 0 8 5 9 】

## 【化 3 3 6】



40

( E 0 3 9 6 )

## 【 0 8 6 0 】

E 0 1 6 8 ( 1 0 1 . 5 m g )、AcOEt 1 m l および EtOH 1 m l からなる溶液に、6 M HCl ( 0 . 0 4 5 m l ) を加えた。混合物を濃縮し、減圧下に乾燥して E 0 3 9 6 ( 9 4 . 8 m g ) を無定形粉末として得た。

IR (neat) : 3433, 3020, 2956, 1668, 1658, 1612, 1572, 1543, 1500cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 377 (M+H)<sup>+</sup>

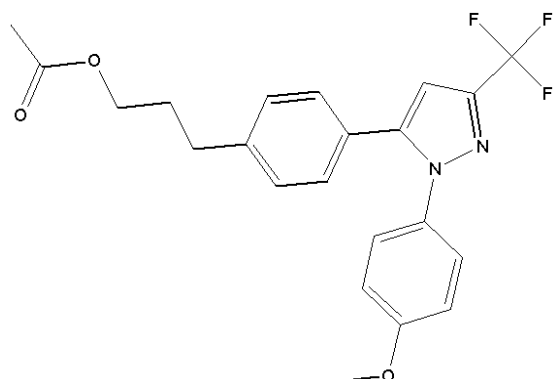
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.76-1.92(2H, m), 2.52-2.81(4H, m), 3.88(3H, s), 6. 50

93(1H, d, J=8.9 Hz), 7.19(1H, s), 7.26(4H, s), 7.76(1H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 8.19(1H, d, J=2.7 Hz)

実施例 397

【0861】

【化337】



(E0397)

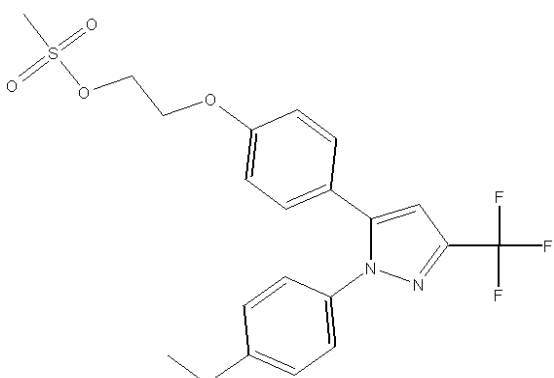
【0862】

P0002 (5.0 g)、CF<sub>3</sub>COOEt (3.5 ml) および DMF (30 ml) からなる混合物に、氷冷下、NaH (1.1 g) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、40 °C で1時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで2回抽出した。有機層を水と食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣と酢酸ナトリウム (2.23 g) および4-メトキシフェニルヒドラジン (3.96 g) を酢酸 (20 ml) 中、室温で15時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで2回抽出した。併合した有機層を水 (2回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水および食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (Hex/EtOAc = 8 : 1 ~ 4 : 1) に付し、2.58 g (36%) のE0397を油として得た。

実施例 398

【0863】

【化338】



(E0398)

【0864】

E0312 (326.7 mg) と酢酸エチル (3 ml) との溶液に、塩化メタンスルホニル (86.9 ml) とトリエチルアミン (0.181 ml) を0 °C で加えた。0 °C で40分間攪拌した後、混合物に水を加えて反応停止させ、酢酸エチルで抽出した (×3)。併合した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発させてE0398を油として得た (351.3 mg、89%)。

NMR(CDC13); 3.09(3H, s), 3.82(3H, s), 4.22-4.26(2H, m), 4.52-4.59(2H, m), 6.68(1H, s), 6.75(2H, d, J=8.7 Hz), 6.87(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=8.9 Hz)。

実施例 399

10

20

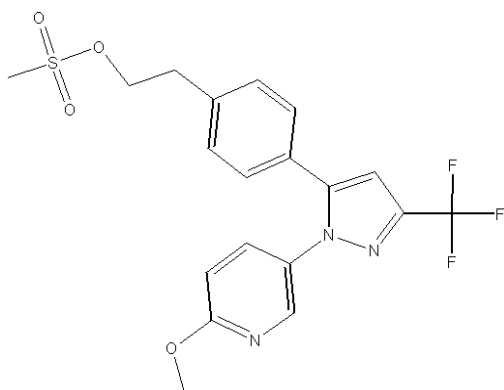
30

40

50

【 0 8 6 5 】

【 化 3 3 9 】



10

( E 0 3 9 9 )

【 0 8 6 6 】

本化合物は、E 0 3 9 8 と同様の方法に従い、淡黄色油 ( 1 . 8 2 g 、 9 8 . 6 % ) として取得した。

NMR(CDC13), 2.91(3H, s), 3.07(2H, t, J=6.8 Hz), 3.94(3H, s), 4.43(2H, t, J=6.8 Hz), 6.75(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.2 Hz), 7.17-7.26(4H, m), 7.58(1H, dd, J=9.0, 2.9 Hz), 8.05(1H, d, J=2.8 Hz)。

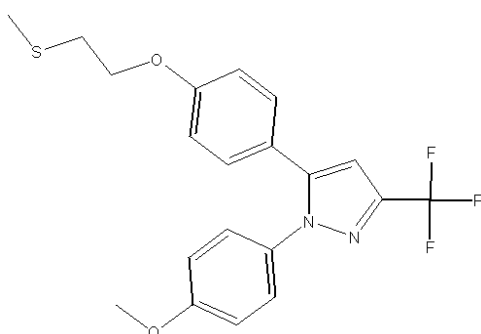
20

MS(ESI+), 442.1(MH+), 464.0(M+Na)。

実施例 4 0 0

【 0 8 6 7 】

【 化 3 4 0 】



30

( E 0 4 0 0 )

【 0 8 6 8 】

N, N - ジメチルホルムアミド ( 3 m l ) 中、E 0 3 9 8 ( 3 5 1 . 3 m g ) およびナトリウムチオメトキシド ( 1 6 2 m g ) の懸濁液を 6 0 で 3 . 5 時間攪拌した。混合物に水を加えて反応停止させ、酢酸エチルで抽出した ( x 3 ) 。併合した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させて油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー ( Si O 2 、 5 0 m l 、 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサンにて溶出 ) により精製し、E 0 4 0 0 を油として得た ( 2 3 6 . 7 m g 、 7 5 . 3 % ) 。

40

NMR(CDC13); 2.24(3H, s), 2.88(2H, t, J=6.6 Hz), 3.82(3H, s), 4.15(2H, t, J=6.6 Hz), 6.67(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.8 Hz), 6.88(2H, d, J=9.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)。

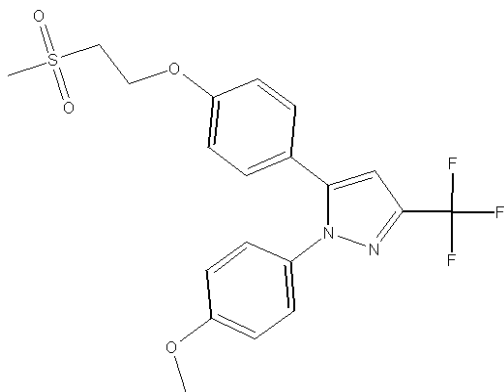
MS(ESI+); 431(M+Na)。

実施例 4 0 1

【 0 8 6 9 】



## 【化341】



10

(E0401)

## 【0870】

E0400 (103.5 mg) とジクロロメタン (1 ml) との溶液に、m-クロロ過安息香酸 (134 mg) を室温で加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物に飽和硫酸水素ナトリウム水溶液 (0.5 ml) およびチオ硫酸ナトリウム五水和物 (100 mg) を加え、その混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物をケミリュート1001 (バリアン) で濾過し、蒸発させて油を得た；これを調製用 TLC (1 mm、50% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、E0401 を無定形物として得た (105.9 mg、94.9%)

20

NMR(CDC13); 3.07(3H, s), 3.45(2H, t, J=5.3 Hz), 4.44(2H, t, J=5.3 Hz), 3.83(3H, s), 6.69(1H, s), 6.69-6.90(4H, m), 7.15-7.26(4H, m)。

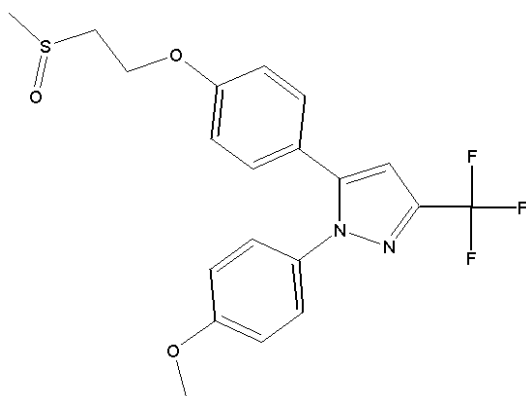
MS(ESI+); 463.1 (M+Na)+。

IR(KBr, 20727-8), 1612.2, 1515.8cm<sup>-1</sup>。

## 実施例402

## 【0871】

## 【化342】



30

(E0402)

## 【0872】

E0400 (104.8 mg) とジクロロメタン (1 ml) との溶液に、m-クロロ過安息香酸 (44.7 mg) を0 で加え、この混合物を0 で1時間攪拌した。次いで、混合物にm-クロロ過安息香酸 (35 mg) を加えた。0 で30分間攪拌した後、混合物に飽和硫酸水素ナトリウム水溶液 (0.5 ml) およびチオ硫酸ナトリウム五水和物 (100 mg) を加え反応を停止させ、室温で30分間攪拌した。この混合物をケミリュート1001 (バリアン) で濾過し、蒸発させて油を得た；これを調製用 TLC (1 mm、酢酸エチル) で精製し、2つのフラクション、すなわち、E0401 (TLC上部) を無定形物 (40.7 mg、37.4%) として、またE0402 (TLC下部) を粉末 (60 mg、55%) として得た。

50

NMR(CDC13); 2.70(3H, s), 2.99-3.27(2H, m), 3.83(3H, s), 4.40-4.46(2H, m), 6.68(1H, s), 6.84-6.90(4H, m), 7.15(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

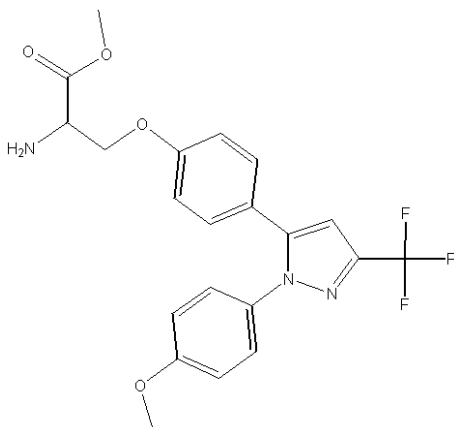
MS(ESI+); 447.1 (M+Na)。

IR(KBr); 1612.2, 1513.9cm<sup>-1</sup>。

実施例 4 0 3

【 0 8 7 3 】

【 化 3 4 3 】



10

( E 0 4 0 3 )

【 0 8 7 4 】

E 0 2 8 6 ( 5 0 0 m g ) とジクロロメタン ( 1 . 5 m l ) との溶液に、アニソール ( 0 . 5 m l ) およびトリフルオロ酢酸 ( 1 m l ) を順次添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応停止させ、酢酸エチルで抽出した ( × 3 ) 。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて油を得た ; これをカラムクロマトグラフィー ( S i O 2 、 5 0 m l 、 酢酸エチルで溶出 ) により精製し、E 0 4 0 3 を油として得た ( 3 0 2 . 5 m g 、 9 4 . 2 % ) 。

NMR(CDC13), 3.77(3H, s), 3.80(3H, s), 3.80-3.87(1H, m), 4.21-4.28(2H, m), 6.67(1H, s), 6.80-6.89(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.7 Hz), 7.22(2H, d, J=8.9 Hz)。

MS(ESI+), 436.1(MH+)。

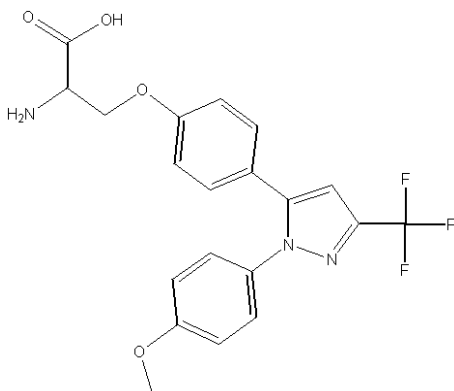
20

30

実施例 4 0 4

【 0 8 7 5 】

【 化 3 4 4 】



40

( E 0 4 0 4 )

【 0 8 7 6 】

メタノール ( 3 m l ) 中の E 0 4 0 3 ( 1 0 4 . 6 m g ) および水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 N 、 2 m l ) からなる溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣にメタノールを加え、蒸発させて白色粉末を得た ; これを調製用 TLC ( 1 m m 、 2 0 % メタノール / クロロホルム ) で精製し、E 0 4 0 4 を粉末として得た ( 2 9 . 9 m g 、 2 9 . 5

50

%)。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 3.50-3.54(1H, m), 3.79(3H, s), 4.13-4.30(2H, m), 6.91-7.07(5H, m), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.27(2H, d, J=8.9 Hz).

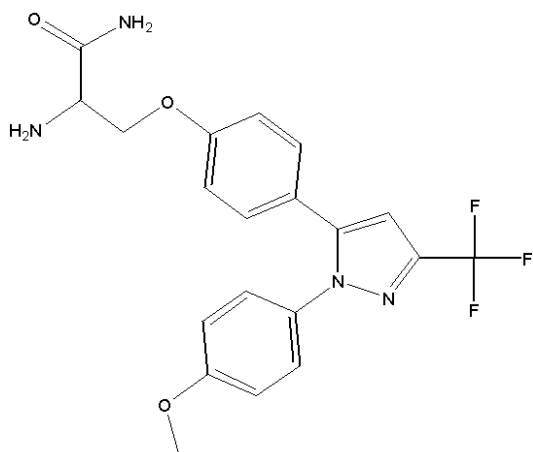
MS(ESI<sup>-</sup>).420.4(M-H).

IR(KBr), 1641, 1616cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 405

【0877】

【化345】



10

(E0405)

【0878】

E0403 (106.6 mg) とメタノール (2 ml) との溶液に、濃アンモニア溶液 (1 ml) を加えた。室温で一夜攪拌した後、混合物を蒸発させ固体を得て、これを調製用 TLC (1 mm、20%メタノール/クロロホルム) で精製し、E0405 を固体として得た (58.2 mg、56.5%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>), 3.75-3.82(1H, m), 3.82(3H, s), 4.15-4.29(2H, m), 6.67(1H, s), 6.83-6.91(4H, m), 7.14(2H, d, J=6.7 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI<sup>+</sup>).421.4(MH<sup>+</sup>), 462.4(MHMeCN<sup>+</sup>)。

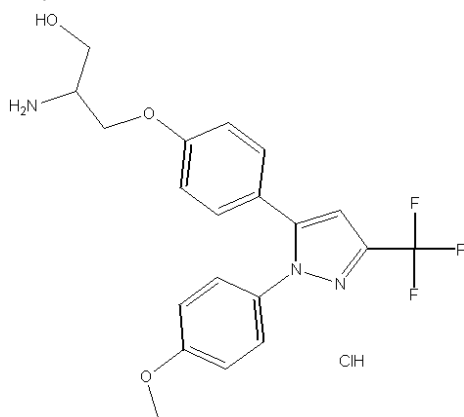
IR(KBr), 1658 cm<sup>-1</sup>.

30

#### 実施例 406

【0879】

【化346】



40

(E0406)

【0880】

E0403 (87.5 mg) とテトラヒドロフラン (1 ml) との溶液に、室温で水素化アルミニウムリチウム (30.5 mg) を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物に水 (30 ml) を加えて反応停止させ、水酸化ナトリウム水溶液 (15%、30 ml) および水 (90 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。硫酸マグネシウムおよびセライト

50

を混合物に加え、この懸濁液を濾過し、テトラヒドロフランで洗った。

濾液を蒸発させて油を得、これを調製用 T L C ( 0.5 mm、20%メタノール/クロロホルム) で精製し、油を得た。この油を酢酸エチルに溶かした溶液に、塩化水素含有酢酸エチル溶液 ( 4 N、0.5% ) を加え、その混合物を蒸発させ、E 0 4 0 6 を油として得た ( 43.5 mg、49% )。

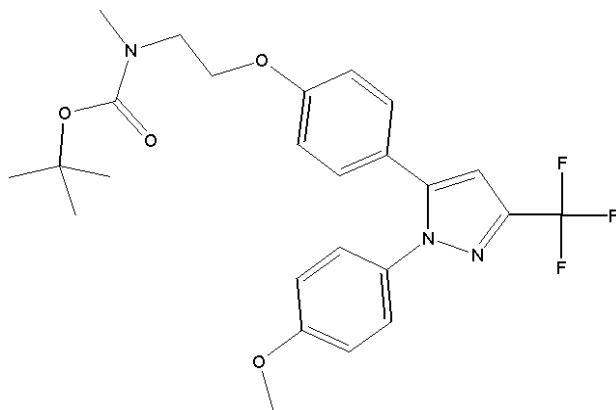
NMR(CDC13), 3.64-4.13(5H, m), 3.76(3H, s), 6.60(1H, s), 6.73-6.85(4H, m), 7.07(2H, d, J=8.5 Hz), 7.16(2H, d, J=8.9 Hz)。

MS(ESI+), 408.1(MH+)(Free). IR(Neat, 20727-5), 1614.1cm<sup>-1</sup>。

実施例 4 0 7

【 0 8 8 1 】

【 化 3 4 7 】



( E 0 4 0 7 )

【 0 8 8 2 】

テトラヒドロフラン ( 2 ml ) 中、水素化ナトリウム ( 34.8 mg ) の懸濁液に、E 0 3 4 7 ( 208 mg ) とテトラヒドロフラン ( 1 ml ) の溶液を 0 で加え、次いで、混合物を室温で 20 分間攪拌した。この混合物にヨードメタン ( 54.2 ml ) を加えた。室温で一晩攪拌した後、混合物に水を加えて反応停止させ、酢酸エチルで抽出した ( × 3 )。併合した有機層を水 ( × 3 ) および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に蒸発させて油を得た；これを調製用 T L C ( 1 mm、30%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、E 0 4 0 7 を油として得た ( 160 mg、74.7% )。

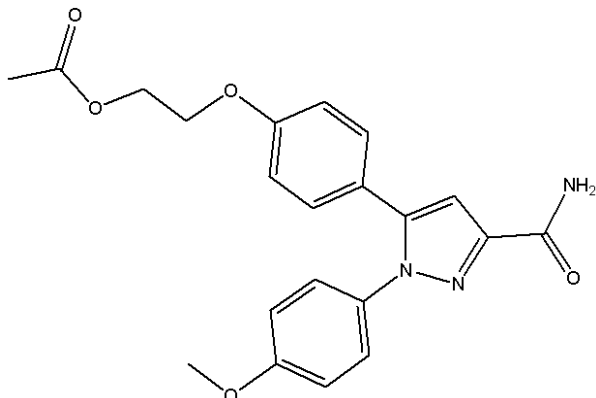
NMR(CDC13), 1.45(9H, s), 2.97(3H, s), 3.59(2H, t, J=5.5 Hz), 3.82(3H, s), 4.0-4.15(2H, m), 6.67(1H, s), 6.80-6.91(4H, m), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.23(2H, d, J=9.0 Hz)。

MS(ESI+) .514.2(M+Na)。

実施例 4 0 8

【 0 8 8 3 】

【 化 3 4 8 】



( E 0 4 0 8 )

10

20

30

40

50

## 【 0 8 8 4 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml 中、E 0 3 4 7 ( 1.29 g ) および Et<sub>3</sub>N 0.66 ml の懸濁液に、AcCl 0.31 ml を氷浴冷却下に加えた。混合物を外気温で2時間攪拌した。AcCl 0.31 ml および Et<sub>3</sub>N 0.66 ml を加え、外気温で3時間攪拌した。この混合物にH<sub>2</sub>Oを加え、外気温でしばし攪拌した。白色沈殿が現れ、これを集め、H<sub>2</sub>Oおよびジイソプロピルエーテルで洗い、E 0 4 0 8 ( 879.3 mg ) を白色粉末として得た。

Mass (ESI+) : 396(M+H)+

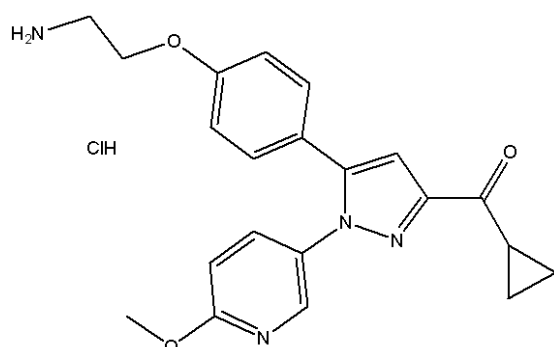
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.03(3H, s), 3.78(3H, s), 4.15-4.19(2H, m), 4.29-4.33(2H, m), 6.89(1H, s), 6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.26(2H, d, J=8.9 Hz), 7.32(1H, s), 7.63(1H, s)

10

## 実施例 4 0 9

## 【 0 8 8 5 】

## 【 化 3 4 9 】



20

( E 0 4 0 9 )

## 【 0 8 8 6 】

E 0 3 7 4 ( 61.4 mg ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 ml との溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 85.6 mg を 0 で加え、次いで、トリエチルアミン ( 39 mg ) を加えた。混合物を 0 で30分間攪拌し、AcOEt および H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーに付し、28% NH<sub>3</sub> aq : MeOH : CHCl<sub>3</sub> ( = 1 : 10 : 100 ) で展開精製した。分離したシリカゲルを 28% NH<sub>3</sub> aq : MeOH : CHCl<sub>3</sub> ( = 1 : 10 : 100 ) で抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣を減圧下に乾燥し、EtOH 3 ml に溶かした。この溶液に 1 M HCl 0.0892 ml を加え、減圧濃縮した。残渣を減圧乾燥し、E 0 4 0 9 ( 37 mg ) を無定形粉末として得た。

30

IR (KBr) : 2958, 1668, 1662, 1612, 1581, 1568, 1549, 1531, 1500cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 379 (M+H)+

200MHz 1H NMR

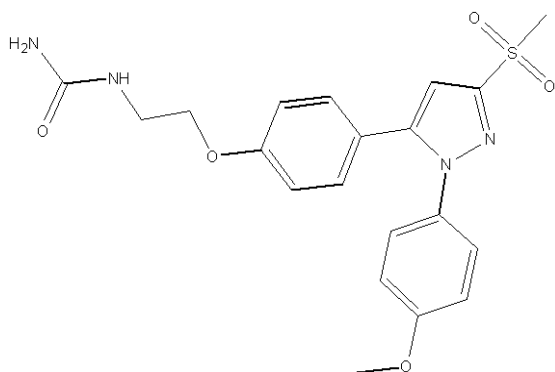
1.05(4H, d, J=6.2 Hz), 3.04(1H, m), 3.15-3.24(2H, m), 3.89(3H, s), 4.16-4.22(2H, m), 6.94(1H, d, J=8.8 Hz), 7.00(2H, d, J=8.7 Hz), 7.02(1H, s), 7.27(2H, d, J=8.7 Hz), 7.78(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.14(2H, brs), 8.21(1H, d, J=2.7 Hz)

40

## 実施例 4 1 0

## 【 0 8 8 7 】

## 【化350】



10

(E0410)

## 【0888】

塩化メチレン(5ml)中、2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-3-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタナミン(133mg、0.342ミリモル)の溶液に、イソシアン酸トリメチルシリル(118mg、1.03ミリモル)およびトリエチルアミン(1.39mg、1.37ミリモル)を外気温で添加し、2日間攪拌した。反応混合物を水と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=20/1)により、次いで酢酸エチルから再結晶して精製し、E0410(102mg、69%)を白色結晶として得た。

20

mp.165-167

Mass;431(M+1)

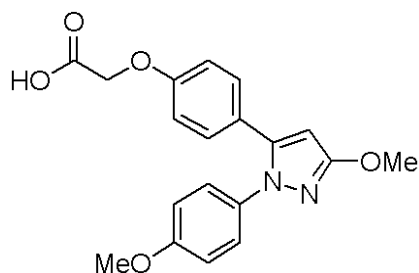
IR(KBr);1650,1310CM<sup>-1</sup>

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ); 3.32(2H, q, J=5.5 Hz), 3.33(3H, s), 3.79(3H, s), 3.94(2H, t, J=5.5 Hz), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.5 Hz), 6.94(2H, d, J=8.7 Hz), 7.01(2H, d, J=8.9 Hz), 7.11(1H, s), 7.20(2H, d, J=8.7 Hz), 7.28(2H, d, J=8.9 Hz)

実施例411

## 【0889】

## 【化351】



30

(E0411)

## 【0890】

P0034 64mgとDMF 1mlとの溶液に、60%NaH 11.4mgを4で加え、混合物を同温度で30分間攪拌した。この混合物にプロモ酢酸 33mgを加え、その混合物を外気温で2時間攪拌した。1M HCl 2mlを加えて反応停止させ、混合物をAcOEtで抽出した。有機層をH<sub>2</sub>O、飽和aqNaClで洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、減圧濃縮してE0411(73mg)を結晶として得た。

40

Mass (ESI+): 355 (M+H)<sup>+</sup>

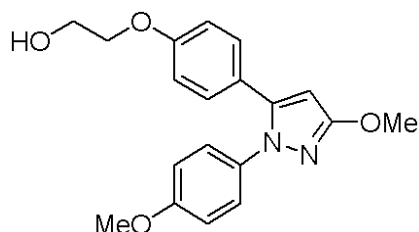
200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3.79(3H, s), 3.96(3H, s), 4.63(2H, s), 5.88(1H, s), 6.82(4H, d, J=9.0 Hz), 7.14(2H, d, J=9.0 Hz), 7.17(2H, d, J=9.0 Hz)

実施例412

## 【0891】

50

## 【化352】



(E0412)

## 【0892】

氷浴冷却下、水素化ホウ素ナトリウム 29.3 mg と THF 3 ml との懸濁液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル付加物 137 mg を加え、その混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物に THF 3 ml 中の E0411 (137 mg) を一度に加え、混合物を外気温で4時間攪拌した。1 M HCl 1 ml を含む氷水を加えて反応を停止させ、混合物を外気温で1時間攪拌した。混合物を AcOEt で2回抽出し、併合した有機層を飽和aqNaHCO<sub>3</sub> と飽和aqNaCl で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に蒸発させた。残渣を調製用薄層クロマトグラフィーに付し、AcOEt/n-ヘキサン=50%で展開、精製した。残渣をIPEから結晶化し、E0412 (79.2 mg) を白色粉末として得た。

mp. 107-109

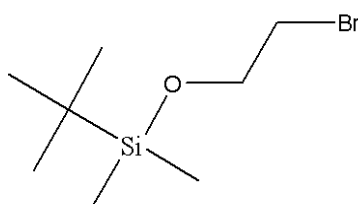
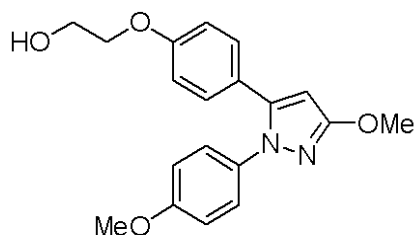
IR (KBr) : 3334, 2935, 1693, 1612, 1564, 1520cm<sup>-1</sup>Mass (ESI+) : 341 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.02(1H, t, J=6.1 Hz), 3.80(3H, s), 3.91-3.99(2H, m), 3.97(3H, s), 4.04-4.09(2H, m), 5.88(1H, s), 6.82(4H, d, J=9.0 Hz), 7.14(2H, d, J=9.0 Hz), 7.17(2H, d, J=9.0 Hz)

## 実施例413

## 【0893】

## 【化353】



(E0413)

(E0413-0)

## 【0894】

P0034 (237 mg) と DMF 2 ml との溶液に、氷浴冷却下、60% NaH 41.6 mg を加え、混合物を外気温で1時間攪拌した。この混合物に DMF 1 ml 中の E0413-0 (287 mg) を加え、混合物を外気温で13時間、次いで60 で3時間攪拌した。飽和aqNH<sub>4</sub>Cl を加えて反応停止させ、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O、飽和aqNaCl で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を EtOH 4 ml に溶かし、濃 HCl 40 μL を加えた。外気温で2時間攪拌した後、混合物を減圧濃縮した。残渣を AcOEt および飽和aqNaHCO<sub>3</sub> に分配し、有機層を飽和aqNaCl で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=40%、60%を溶出液として精製した。残渣を AcOEt 1 ml と IPE 2 ml から結晶化した。得られた結晶を AcOEt 0.7 ml と IPE 1.5 ml から再結晶し、E0413 (196.9 mg) を白色結晶として得た。

10

20

30

40

50

mp. 114.9-116 (115)

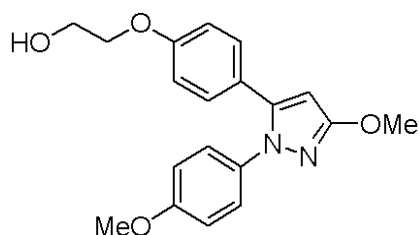
Mass (ESI+) : 341 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.65-3.73(2H, m), 3.75(3H, s), 3.83(3H, s), 3.94-3.99(2H, m), 4.86(1H, t, J=5.4 Hz), 6.04(1H, s), 6.87-6.96(4H, m), 7.10-7.16(4H, m)

実施例 4 1 4

【 0 8 9 5 】

【 化 3 5 4 】



10

( E 0 4 1 4 )

【 0 8 9 6 】

P 0 0 3 4 ( 1 0 0 m g ) と D M F 1 m l の溶液に、60% NaH 17.5 mg を氷浴冷却下に加えた。混合物を外気温で1時間攪拌した。混合物を0 に冷却した。この混合物に酢酸 2 - ブロモエチル 113 mg を加え、混合物を外気温で24時間攪拌した。飽和aqNH4Clを加えて反応停止させ、混合物をAcOEtで抽出した。有機層をH2O, 飽和aqNaClで洗浄し、MgSO4で乾燥、減圧濃縮した。残渣をTHF 0.9 ml と MeOH 0.9 ml に溶解した。この溶液に1M NaOH (0.4 ml) を加えた。混合物を外気温で1時間攪拌した。混合物をAcOEtとH2Oに分配し、水層はAcOEtで再抽出した。併合した有機層を飽和aqNaClで洗い、MgSO4で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をAcOEt 0.3 ml - IPE 0.9 ml から結晶化し、E 0 4 1 4 ( 8 2 . 4 m g ) を白色結晶として得た。

20

Mass (ESI+) : 341 (M+H)+

【 0 8 9 7 】

製造例 3 5

N' - [ 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N , N - ジメチル尿素 ( 1 . 1 9 g ) 、 EtOH ( 1 0 m l ) およびTHF ( 1 0 m l ) からなる溶液に、ギ酸アンモニウム ( 5 0 9 m g ) と H 2 O ( 2 m l ) との溶液および10% Pd - C ( 50% 湿潤 ) ( 1 5 0 m g ) を加えた。混合物を1時間還流した。触媒をセライトパッドで濾去し、パッドをEtOHで洗った。濾液と併合した洗液を減圧下で濃縮した。この残渣にAcOEtおよびH2Oを加えた。白色沈殿が生じ、これを集めてH2OとIPEにて順次洗い、N' - [ 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N , N - ジメチル尿素 ( 5 5 5 m g ) を白色粉末として得た。

30

Mass (ESI+) : 353 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 2.91(6H, s), 3.76(3H, s), 6.57(1H, s), 6.71(2H, d, J=8.6 Hz), 6.93(2H, d, J=9.0 Hz), 7.01(2H, d, J=8.6 Hz), 7.14(2H, d, J=9.0 Hz), 8.99(1H, s), 9.68(1H, s)

40

【 0 8 9 8 】

以下の化合物は製造例 3 5 と同様の方法で取得した。

製造例 3 6

N - [ 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N , N' , N' - トリメチル尿素

白色粉末

Mass (ESI+) : 367 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 2.78(6H, s), 3.11(3H, s), 3.76(3H, s), 6.19(1H, s),

50



6.70(2H, d, J=8.6 Hz), 6.93(2H, d, J=9.0 Hz), 7.03(2H, d, J=8.6 Hz), 7.15(2H, d, J=9.0 Hz), 9.72(1H, s)

【 0 8 9 9 】

製造例 3 7

4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

粉末

Mass (ESI+) : 311(M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.32(3H, t, J=7.0 Hz), 3.75(3H, s), 4.16(2H, q, J=7.0 Hz), 5.96(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.6 Hz), 6.91(2H, d, J=8.9 Hz), 7.01(2H, d, J=8.6 Hz), 7.11(2H, d, J=8.9 Hz), 9.74(1H, brs)

10

【 0 9 0 0 】

製造例 3 8

4 - [ 3 - イソプロトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

Mass (ESI+) : 339 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl3, d) : 1.02(6H, d, J=6.6 Hz), 2.10(1H, m), 3.79(3H, s), 3.98(6.6H, d, J=2 Hz), 5.38(1H, s), 5.87(1H, s), 6.72(2H, d, J=8.6 Hz), 6.81(2H, d, J=9.0 Hz), 7.07(2H, d, J=8.6 Hz), 7.16(2H, d, J=9.0 Hz)

20

【 0 9 0 1 】

製造例 3 9

4 - [ 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

Mass (ESI+) : 341 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.30(3H, s), 3.62-3.67(2H, m), 3.75(3H, s), 4.21-4.26(2H, m), 5.98(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.6 Hz), 6.91(2H, d, J=9.0 Hz), 7.01(2H, d, J=8.6 Hz), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 9.69(1H, s)

30

【 0 9 0 2 】

製造例 4 0

4 - [ 3 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

Mass (ESI+) : 355 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.13(3H, t, J=7.0 Hz), 3.49(2H, q, J=7.0 Hz), 3.65-3.71(2H, m), 3.75(3H, s), 4.20-4.25(2H, m), 5.99(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.6 Hz), 6.91(2H, d, J=9.0 Hz), 7.01(2H, d, J=8.6 Hz), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 9.72(1H, s)

【 0 9 0 3 】

製造例 4 1

2 - { [ 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] オキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド

白色粉末

Mass (ESI+) : 368 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 2.84(3H, s), 2.97(3H, s), 3.75(3H, s), 4.87(2H, s), 6.01(1H, s), 6.70(2H, d, J=8.6 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.01(2H, d, J=8.6 Hz), 7.10(2H, d, J=9.0 Hz), 9.71(1H, s)

【 0 9 0 4 】

製造例 4 2

4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 -

50

イル]フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 298 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.84(6H, s), 6.05(1H, s), 6.73(2H, d, J=8.6 Hz), 6.85(1H, d, J=8.8 Hz), 7.05(2H, d, J=8.6 Hz), 7.59(1H, dd, J=8.8,2.7 Hz), 7.98(1H, d, J=2.7 Hz), 9.77(1H, s)

【 0 9 0 5 】

製造例 4 3

4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

10

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 312 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 3.84(3H, s), 4.18(2H, q, J=7.0 Hz), 6.03(1H, s), 6.73(2H, d, J=8.6 Hz), 6.84(1H, d, J=8.7 Hz), 7.05(2H, d, J=8.6 Hz), 7.57(1H, dd, J=2.6,8.7 Hz), 7.97(1H, d, J=2.6 Hz), 9.76(1H, s)

【 0 9 0 6 】

製造例 4 4

4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

20

MASS (ESI+) : m/z = 371.2 (M+Na)

1HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.15 ( 3H, s ), 3.78 ( 3H, s ), 6.79 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.8 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.01 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.9Hz )

【 0 9 0 7 】

製造例 4 5

4 - [ 3 - シクロプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS(ESI+) : m/z 308 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 0.76 - 0.85 ( 2H, m ), 0.93 - 1.06 ( 2H, m ), 1.97 - 2.08 ( 1H, m ), 3.91 ( 3H, s ), 6.08 ( 1H, s ), 6.15 ( 1H, s ), 6.68 - 6.76 ( 3H, m ), 7.04 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.56 ( 1H, dd, J = 2.7, 6.2Hz ), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

30

【 0 9 0 8 】

製造例 4 6

4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 352 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ) : 1.09 - 2.41 ( 8H, m ), 3.84 ( 3H, s ), 4.92 - 5 ( 1H, m ), 6.01 ( 1H, s ), 6.73 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 6.84 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.05 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.57 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.97 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 9.76 ( 1H, brs)

40

【 0 9 0 9 】

製造例 4 7

4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 365 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ) : 3.76 ( 3H, s ), 4.8 ( 1H, d, J = 9Hz ), 4.89 ( 1H, d, J = 9Hz ), 6.15 ( 1H, s ), 6.71 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.03 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 9.74 ( 1H, brs)

50

## 【 0 9 1 0 】

## 製造例 4 8

4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 347 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.76 ( 3H, s ), 4.43 ( 2H, dt, J = 3.5, 14.9Hz ), 6.08 ( 1H, s ), 6.40 ( 1H, tt, J = 3.5, 54.6Hz ), 6.71 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 6.92 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.02 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 9.0Hz )

## 【 0 9 1 1 】

## 製造例 4 9

4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 366 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.92 ( 3H, s ), 4.61 ( 1H, d, J = 8.5Hz ), 4.69 ( 1H, d, J = 8.5Hz ), 5.39 ( 1H, brs ), 5.97 ( 1H, s ), 6.72 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.76 ( 2H, d, J = 8.5Hz ), 7.09 ( 2H, d, J = 8.5Hz ), 7.51 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.01 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

## 【 0 9 1 2 】

## 製造例 5 0

4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 348 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.92 ( 3H, s ), 4.46 ( 2H, dt, J = 4.2, 13.5Hz ), 5.42 ( 1H, brs ), 5.93 ( 1H, s ), 6.16 ( 1H, tt, J = 4.2, 55.4Hz ), 6.72 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 6.76 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.09 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.51 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz ), 8.01 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

## 【 0 9 1 3 】

## 製造例 5 1

4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 281 (M+H)

<sup>200</sup>MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.00(3H, s), 3.74(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.5 Hz), 6.88(2H, d, J=9.0 Hz), 6.96(2H, d, J=8.5 Hz), 7.09(2H, d, J=9.0 Hz), 7.53(1H, s), 9.66(1H, s)

## 【 0 9 1 4 】

## 製造例 5 2

4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノール

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 282 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.01 ( 3H, s ), 3.83 ( 3H, s ), 6.75 - 6.85 ( 3H, m ), 7.01 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.53 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.6 ( 1H, s ), 7.96 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 9.73 ( 1H, brs )

## 【 0 9 1 5 】

## 製造例 5 3

4' - ベンジルオキシプロピオフェノン ( 6.0 g ) と T H F ( 1 2 0 m l ) との溶液に

10

20

30

40

50

、 - 60 で 38 ml の 1 N リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)を加え、混合物を - 60 未満で 45 分間攪拌した。1-(トリフルオロアセチル)イミダゾール(3.4 ml)を加え、混合物を - 60 で 1 時間、次いで 0 で 30 分間攪拌した。反応混合物に 0.5 N HCl を加えて反応停止させ、混合物を EtOAc と水に注ぎ、EtOAc 層を分離し、食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-1,3-ブタンジオンを得た。

MASS (ESI+): m/z = 359.2 (m+Na)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.36 (1H, d, J = 7.2Hz), 1.52 (2H, d, J = 7Hz), 5.16 (2H, s), 7.02 - 7.08 (2H, m), 7.37 - 7.44 (5H, m), 7.92 - 7.98 (2H, m)。

10

【0916】

製造例 5 4

4-(メチルチオ)アニリン(6.3 g)および濃 HCl (45 ml)の混合物に、水(18 ml)中の NaNO<sub>2</sub>(3.6 g)を氷冷下に滴下した。30 分間攪拌した後、濃 HCl (24 ml)中の SnCl<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O(28.6 g)を氷冷下に 1 時間を掛けて加えた。1 時間攪拌した後、濾過、濃 HCl と水で洗い、乾燥して 14.1 g の [4-(メチルチオ)フェニル]ヒドラジン塩酸塩を固体として得た。

MASS (ESI+): m/z = 139.3 (M-NH<sub>2</sub>+1)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.42 (3H, s), 3.75 (2H, b.s), 6.97 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7Hz), 10.24 (1H, b.s)。

20

【0917】

製造例 5 5

4-ヒドロキシプロピオフェノン(20 g)、塩化ベンジル(16.1 ml)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.9 g)、KI(2.21 g)、EtOH(80 ml)および H<sub>2</sub>O(1 ml)からなる混合物を、還流条件下に 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濾過した。生じた結晶を EtOAc と水に溶解した。有機層を分離し、水と食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下に蒸発させ、30.0 g(94%)の 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-プロパノンを結晶として得た。

MASS (ESI+): m/z = 263.2 (M+Na)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (3H, t, J = 7.3Hz), 2.95 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.13 (2H, s), 7 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.34 - 7.45 (5H, m), 7.95 (2H, d, J = 8.9Hz)。

30

【0918】

製造例 5 6

4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(5 g)、シクロプロピルメチルケトン(3.96 g)および EtOH(24 ml)からなる溶液に 1 M-NaOH(4.8 ml)を加え、混合物を外気温で一夜攪拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O および EtOH で希釈した。混合物を外気温で 20 分間攪拌した。淡黄色結晶を集め、H<sub>2</sub>O および 50% 水性 EtOH で洗い、(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-シクロプロピル-2-プロペン-1-オン(6.29 g)を得た。

40

淡黄色結晶

MS (ESI+): m/z 301 (M+Na)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.9 - 1.00 (2H, m), 1.11 - 1.19 (2H, m), 2.16 - 2.29 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 16.1Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.32 - 7.46 (4H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.58 (2H, d, J = 16.1Hz)

【0919】

製造例 5 7

(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-シクロプロピル-2-プロペン-1-オン(6.25 g)を EtOH(67.5 ml)とアセトン(22.5 ml)に懸濁した。この混合物に 30% 過酸化水素水(4.5 ml)および 3 M NaOH(4.5

50

m l ) を加え、この混合物を外気温で 1 日攪拌した。混合物を H<sub>2</sub>O で希釈した。白色沈殿を集め、H<sub>2</sub>O で洗い、風乾して { ( 2 R , 3 S ) - 3 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - オキシラニル } ( シクロプロピル ) メタノン ( 6 . 2 7 g ) を得た。

粉末

MS (ESI+) : m/z 317 (M+Na)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 0.96 - 1.07 ( 2H, m ), 1.12 - 1.19 ( 2H, m ), 2.11 - 2.22 ( 1H, m ), 3.59 ( 1H, d, J = 1.8Hz ), 4.04 ( 1H, d, J = 1.8Hz ), 5.08 ( 2H, s ), 6.97 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.23 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.35 - 7.43 ( 5H, m )

【 0 9 2 0 】

製造例 5 8

4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル ( 5 0 1 m g ) と C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 5 m l ) との溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 3 0 0 μ l ) とジイソプロピルエチルアミン ( 3 2 4 μ l ) を氷浴冷却下に加えた。混合物を同温度で 2 時間攪拌した。追加の無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 5 7 μ l ) とジイソプロピルエチルアミン ( 1 4 7 μ l ) を加え、同温度での攪拌を 1 時間続けた。混合物を 1 M H C l、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、A c O E t / n - ヘキサン = 2 0 % を溶出液として精製し、4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニルトリフルオロメタンスルホネート ( 7 1 2 . 3 m g ) を油として得た。

MS (ESI+) : m/z 429 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 3.81 ( 3H, s ), 3.98 ( 3H, s ), 5.97 ( 1H, s ), 6.85 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.11 - 7.32 ( 6H, m )

【 0 9 2 1 】

以下の化合物は製造例 5 8 と同様の方法で取得した。

製造例 5 9

4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニルトリフルオロメタンスルホネート

油

MS (ESI+) : m/z 457 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.40 ( 6H, d, J = 6.1Hz ), 3.81 ( 3H, s ), 4.89 ( 1H, m ), 5.94 ( 1H, s ), 6.84 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.20 - 7.32 ( 4H, m )

【 0 9 2 2 】

製造例 6 0

4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニルトリフルオロメタンスルホネート

油

MS (ESI+) : m/z 433 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 3.82 ( 3H, s ), 6.46 ( 1H, s ), 6.86 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.23 - 7.32 ( 4H, m )

【 0 9 2 3 】

製造例 6 1

4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニルトリフルオロメタンスルホネート ( 6 7 9 m g )、シアン化亜鉛 ( 2 7 9 m g )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 8 3 m g ) および D M F ( 4 m l ) からなる混合物を 8 5 で 5 時間攪拌した。反応混合物を外気温まで冷却し、A c O E t および H<sub>2</sub>O を加えた。不溶物をセライトパッドで濾去した。濾液を分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、A c O E t / n - ヘキサン = 2 0 % を溶

10

20

30

40

50

出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮し、4-[3-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾニトリル(326mg)を粉末として得た。

mp.112-113

MS (ESI+) : m/z 306 (M+H), 328 (M+Na)

IR (KBr) : 2929, 2227, 1568, 1552, 1541, 1518cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.81 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.01 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5Hz)

【0924】

10

以下の化合物は製造例61と同様の方法で取得した。

製造例62

4-[3-イソプロポキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾニトリル

mp.96-97

MS (ESI+) : m/z 334 (M+H), 356 (M+Na)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (6H, d, J = 6.1Hz), 3.81 (3H, s), 4.89 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6Hz)

【0925】

20

製造例63

4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾニトリル

油

MS (ESI+) : m/z 375 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.94 (3H, s), 4.62 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.71 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.12 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.5 (1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.7Hz)

【0926】

30

製造例64

4-[3-クロロ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾニトリル

粉末

MS (ESI+) : m/z 310 (M+H), 332 (M+Na)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.83 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.16 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.5Hz)

【0927】

製造例65

4-[3-クロロ-1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾニトリル

粉末

MS (ESI+) : m/z 311 (M+H), 333 (M+Na)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.94 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.7Hz)

【0928】

製造例66

4-[1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール(300mg)、ピリジン(199μl)

50

および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) からなる溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (207  $\mu\text{l}$ ) と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) との溶液を氷浴冷却下に加えた。混合物を同温度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml) を加えて反応を停止させた。混合物を  $\text{AcOEt}$  と 1M  $\text{HCl}$  に分配した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して 4 - [1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニルトリフルオロメタンスルホネート (439 mg) を油として得た。

MS (ESI+) : m/z 498 (M+H)

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.94 (3H, s), 4.62 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.71 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.22 - 7.38 (4H, m), 7.47 (1H, dd,  $J = 2.7, 8.7\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J = 2.7\text{Hz}$ )

10

【0929】

以下の化合物は製造例66と同様の方法で取得した。

製造例67

4 - [3 - クロロ - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニルトリフルオロメタンスルホネート  
油

MS (ESI+) : m/z 434 (M+H)

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.94 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.23 - 7.34 (4H, m), 7.52 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.9\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J = 2.8\text{Hz}$ )

20

【0930】

製造例68

4 - [3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニルベンジルエーテル (2.79 g)、チオアニソール (3.56 g) およびトリフルオロ酢酸 (25 ml) からなる溶液を外気温で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣を  $\text{AcOEt}$  (15 ml) および  $n$ -ヘキサン (12 ml) から再結晶し、第一収量の  $\text{FR} 282117$  (1.48 g) を得た。母液を  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、 $\text{AcOEt}/n$ -ヘキサン = 30% を溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮した。残留結晶を集め、 $\text{IPE}$  で洗い、第二収量の 4 - [3 - クロロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノール (457.2 mg) を白色粉末として得た。

30

Mass (ESI+) : m/z 301 (M+H)

200MHz  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , d) : 3.78(3H, s), 6.62(1H, s), 6.71(2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.96(2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.03(2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.80(1H, s)

【0931】

以下の化合物は製造例68と同様の方法で取得した。

製造例69

4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (メチルチオ) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノール。

40

粉末

MS (ESI+) : m/z 313 (M+H)

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.50 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.70 (2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 9.71 (1H, brs)

【0932】

以下の化合物は実施例596と同様の方法で取得した。

製造例70

4 - [1 - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラ

50

## ゾール - 5 - イル]フェノール

MASS (ESI+):  $m/z = 373.1$  (M+Na)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 5.13 (1H, b.s), 6.67 (1H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.1 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.2 (2H, d, J = 9.1Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1Hz)。

【0933】

## 製造例 7 1

4 - { 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } フェノール

MASS (ESI+)  $m/z = 355.1$  (M+Na)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 5.17 (1H, b.s), 6.65 (1H, s), 6.76 (1H, t, J = 55Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.1 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.2 (4H, s)。

【0934】

## 製造例 7 2

4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンゾニトリル

MASS (ESI+):  $m/z = 345.1, 367.1$  (m+H, m+Na)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.96 (3H, s), 6.8 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.85 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.7Hz)。

【0935】

## 製造例 7 3

4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンゾニトリル

MASS (ESI+):  $m/z = 327.1$  (m+1)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.95 (3H, s), 6.77 (1H, t, J = 54.8Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.82 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8Hz)。

【0936】

## 実施例 4 1 5

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 236 mg ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) との溶液に、4 M HCl 含有ジオキササン ( 3 ml ) を加えた。反応混合物を外気温で3時間撹拌した。2 - プロパノール ( 2 ml ) を加えて不溶の油を溶解させ、外気温で4時間撹拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) に懸濁した。塩化メタンスルホン ( 127 mg ) を加え、次いで、Et<sub>3</sub>N を加えて反応混合物の pH を中性に調整した。1時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、50% AcOEt / n - ヘキサンを溶出液として精製し、N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド ( 118 mg ) を油として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.20(3H, s), 3.03(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.93(3H, s), 4.07-4.13(2H, m), 4.77(1H, t, J=6.0 Hz), 5.15(1H, brs), 5.60(1H, brs), 6.59(1H, s), 6.73(1H, d, J=8.9 Hz), 6.83(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.55(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.09(1H, d, J=2.6 Hz)

【0937】

## 実施例 4 1 6

10

20

30

40

50



10% Pd - C (50% 湿潤) (20 mg)、N - (2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] フェノキシ} エチル) メタンスルホンアミド (118 mg)、THF (1 ml) および MeOH (1 ml) からなる混合物を H<sub>2</sub> (1 気圧) 下に、外気温で 1 日水素化した。触媒を濾去した。濾液と併合した洗浄液とを減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 70% で展開精製した。分離したシリカゲルを 10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣を AcOEt - IPE から再結晶し、N - (2 - {4 - [3 - イソプロピル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] フェノキシ} エチル) メタンスルホンアミド (68.6 mg) を白色粉末として得た。白色粉末。

10

mp. 96-97

IR (KBr) : 3269, 2970, 1612, 1512cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 431 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.27(6H, d, J=6.9 Hz), 2.88-2.99(1H, m), 2.92(3H, s), 3.92-3.35(2H, m), 3.85(3H, s), 3.99-4.06(2H, m), 6.46(1H, s), 6.88(1H, d, J=8.7 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(1H, s), 7.60(1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz), 8.02(1H, d, J=2.7 Hz)

【0938】

以下の化合物は実施例 416 と同様の方法で取得した。

実施例 417

20

{4 - [3 - イソプロピル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンジル} カルバミン酸 tert - ブチル

油

MS (ESI+) : m/z 422 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, ): 1.34 (6H, d, J = 7.0Hz), 1.46 (9H, s), 3.08 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.30 (2H, d, J = 5.9Hz), 4.81 (1H, brs), 6.31 (1H, s), 6.83 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.15 - 7.26 (6H, m)

【0939】

実施例 418

{4 - [3 - イソプロピル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンジル} カルバミン酸 tert - ブチル

30

油

MS (ESI+) : m/z 423 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (6H, d, J = 7Hz), 1.46 (9H, s), 3.07 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, d, J = 6.0Hz), 4.84 (1H, brs), 6.33 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.15 - 7.26 (4H, m), 7.56 (1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.7Hz)

【0940】

実施例 419

(2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] フェノキシ} エチル) カルバミン酸 tert - ブチル (269.7 mg) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) との溶液に、4 M HCl 含有ジオキサン (2 ml) 溶液を加えた。反応混合物を外気温で 2 時間攪拌し、次いで、減圧濃縮し、(2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] フェノキシ} エチル) アミン・二塩酸塩 (259 mg) を無定形粉末として得た。

40

MS (ESI+) : m/z 351 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.10(3H, s), 3.15-3.23(2H, m), 3.86(3H, s), 4.16-4.24(2H, m), 5.15(1H, brs), 5.63(1H, brs), 6.85(1H, s), 6.86-7.00(3H, m), 7.18-7.25(2H, m), 7.66(1H, dd, J=2.8, 8.7 Hz), 8.06(1H, d, J=2.8 Hz), 8.24(2H, brs)

【0941】

50

以下の化合物は実施例 4 1 9 と同様の方法で取得した。

実施例 4 2 0

( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

白色粉末

Mass (ESI+) : 340 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.16-3.23(2H, m), 3.76(3H, s), 3.84(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 6.06(1H, s), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 6.94(2H, d, J=8.7 Hz), 7.14(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 8.16(2H, brs)

【 0 9 4 2 】

10

実施例 4 2 1

( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

白色粉末

Mass (ESI+) : 354 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 3.14-3.23(2H, m), 3.76(3H, s), 4.12-4.23(4H, m), 6.04(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 8.24(2H, brs)

【 0 9 4 3 】

20

実施例 4 2 2

( 2 - { 4 - [ 3 - イソプトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

無定形物

Mass (ESI+) : 382 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 0.97(6H, d, J=6.7 Hz), 2.03(1H, m), 3.14-3.23(2H, m), 3.76(3H, s), 3.90(2H, d, J=6.6 Hz), 4.14-4.20(2H, m), 6.06(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.08-7.19(4H, m), 8.23(2H, brs)

【 0 9 4 4 】

実施例 4 2 3

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

無定形物

Mass (ESI+) : 384 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 3.15-3.23(2H, m), 3.31(3H, s), 3.62-3.67(2H, m), 3.75(3H, s), 4.14-4.27(4H, m), 6.06(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.9 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 8.20(2H, brs)

【 0 9 4 5 】

実施例 4 2 4

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

無定形物

Mass (ESI+) : 398 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d6, d) : 1.13(3H, t, J=7.0 Hz), 3.15-3.24(2H, m), 3.50(2H, q, J=7.0 Hz), 3.66-3.71(2H, m), 3.76(3H, s), 4.13-4.27(4H, m), 6.07(1H, s), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 6.95(2H, d, J=8.7 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 8.13(2H, brs)

【 0 9 4 6 】

実施例 4 2 5

( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩

50

## 無定形物

MS (ESI+) : m/z 341 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.16-3.23(2H, m), 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 4.16-4.21(2H, m), 6.12(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.7 Hz), 6.98(2H, d, J=8.7 Hz), 7.21(2H, d, J=8.7 Hz), 7.62(1H, dd, J=2.5, 8.7 Hz), 7.99(1H, d, J=2.5 Hz), 8.24(2H, brs)

【 0 9 4 7 】

## 実施例 4 2 6

( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩

## 無定形物

MS (ESI+) : m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 3.15-3.24(2H, m), 3.84(3H, s), 4.13-4.24(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.0 Hz), 6.10(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.9 Hz), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.21(2H, d, J=8.8 Hz), 7.60(1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 7.98(1H, d, J=2.7 Hz), 8.19(2H, brs)

【 0 9 4 8 】

## 実施例 4 2 7

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

MASS (ESI+) : m/z = 392.2 (M+H)。

1HNMR (400MHz, DMSOd<sub>6</sub>) : 2.09 ( 3H, s ), 3.1 - 3.3 ( 2H, m ), 3.36 ( 2H, b.s ), 3.57 ( 3H, s ), 4.20 ( 2H, t, J = 5Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.01 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.2 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 8.29 ( 2H, br.s )。

【 0 9 4 9 】

## 実施例 4 2 8

( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

MASS (ESI+) : m/z = 394.1 (M(Free)+1, HCl salt)。

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub>) : 2.5 ( 3H, s ), 3.15 - 3.25 ( 2H, m ), 4.22 ( 2H, t, J = 5 Hz ), 7 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.1 ( 1H, s ), 7.26 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.27 ( 2H, d, J = 9.8Hz ), 7.33 ( 2H, d, J = 9.8Hz ), 8.35 ( 2H, b.s )。

【 0 9 5 0 】

## 実施例 4 2 9

[ 2 - ( 4 - { 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } フェノキシ ) エチル ] アミン塩酸塩

MASS (ESI-) : m/z = 410.0 (M-1)。

1HNMR ( 400MHz, DMSOd<sub>6</sub>) : 2.49 ( 3H, s ), 3.2 ( 2H, t, J = 5Hz ), 4.19 ( 2H, t, J = 5Hz ), 6.87 ( 1H, s ), 6.99 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 7.09 ( 1H, t, J = 53.5Hz ), 7.24 ( 4H, d, J = 9.6Hz ), 7.3 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 8.17 ( 2H, b.s )。

【 0 9 5 1 】

## 実施例 4 3 0

( 2 - { 4 - [ 3 - シクロプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩

## 無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 351 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub>) : 0.70- 0.78 ( 2H, m ), 0.86 - 1.02 ( 2H, m ), 1.88 - 1.99 ( 1H, m ), 3.10 - 3.20 ( 2H, m ), 3.85 ( 3H, s ), 4.15 - 4.21 ( 2H, m ), 6.31 ( 1H, s ), 6.86 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.60 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.00 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.24 ( 2H, brs )

【 0 9 5 2 】

10

20

30

40

50

## 実施例 4 3 1

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル )  
- 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 421 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.43 - 1.72 ( 6H, m ), 3.14 - 3.24 ( 2H, m ), 3.52 - 3.70  
( 2H, m ), 3.77 - 3.95 ( 2H, m ), 3.78 ( 3H, s ), 4.15 - 4.20 ( 2H, m ), 6.79 ( 1H,  
s ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.8  
Hz ), 7.24 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 8.14 ( 2H, brs)

【 0 9 5 3 】

10

## 実施例 4 3 2

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカル  
ボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 422 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 1.42 - 1.75 ( 6H, m ), 3.14 - 3.24 ( 2H, m ), 3.52 - 3.70  
( 2H, m ), 3.73 - 3.94 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 4.16 - 4.22 ( 2H, m ), 6.83 ( 1H,  
s ), 6.91 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.25 ( 2H, d, J = 8.8H  
z ), 7.69 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.21 ( 2H, brs)

【 0 9 5 4 】

20

## 実施例 4 3 3

5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) フェニル ] - N - エチル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3  
- ピリジニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド・二塩酸塩

無定形粉末

Mass (ESI+) : m/z 396 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.09 - 1.23 ( 3H, m ), 2.98, 3.29 ( 3H, s ), 3.13 - 3.25  
( 2H, m ), 3.43 - 3.78 ( 4H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 4.16 - 4.22 ( 2H, m ), 6.84, 6.86 ( 1H,  
s ), 6.91 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 7.00 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.25 ( 2H, d, J =  
8.7Hz ), 7.61 - 7.74 ( 1H, m ), 8.13 - 8.20 ( 3H, m)

【 0 9 5 5 】

30

## 実施例 4 3 4

( 2 - { 4 - [ 3 - (シクロペンチルオキシ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル )  
- 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 395 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.57 - 1.91 ( 8H, m ), 3.16 - 3.21 ( 2H, m ), 3.84 ( 3H,  
s ), 4.17 - 4.21 ( 2H, m ), 4.95 - 5 ( 1H, m ), 6.08 ( 1H, s ), 6.85 ( 1H, d, J = 8.  
8Hz ), 6.98 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.2 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.59 ( 1H, dd, J = 2  
.8, 8.8Hz ), 7.98 ( 1H, d, J = 2.8Hz ), 8.24 ( 2H, brs)

【 0 9 5 6 】

40

## 実施例 4 3 5

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ )  
- 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・塩酸塩

油

MS (ESI+) : m/z 408 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 3.13 - 3.24 ( 2H, m ), 3.76 ( 3H, s ), 4.15 - 4.21 ( 2H,  
m ), 4.82 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 4.91 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.23 ( 1H, s ), 6.92 -  
6.99 ( 4H, m ), 7.13 - 7.21 ( 4H, m ), 8.20 ( 2H, brs)

【 0 9 5 7 】

## 実施例 4 3 6

50

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン ・ 塩酸塩

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 390 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO<sub>d</sub>6): 3.13 - 3.23 ( 2H, m), 3.76 ( 3H, s), 4.14 - 4.20 ( 2H, m), 4.44 ( 2H, dt, J = 3.5, 14.9Hz), 6.16 ( 1H, s), 6.41 ( 1H, tt, J = 3.5, 54.6 Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.18 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 8.17 ( 2H, brs)

【 0 9 5 8 】

実施例 4 3 7

10

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン ・ 二塩酸塩

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 409 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO<sub>d</sub>6): 3.16 - 3.21 ( 2H, m), 3.85 ( 3H, s), 4.16 - 4.22 ( 2H, m), 4.83 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 4.92 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.29 ( 1H, s), 6.88 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.63 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.03 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.19 ( 2H, brs)

【 0 9 5 9 】

実施例 4 3 8

20

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン ・ 二塩酸塩

粉末

MS (ESI+) : m/z 391 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, DMSO<sub>d</sub>6): 3.15 - 3.24 ( 2H, m), 3.85 ( 3H, s), 4.16 - 4.22 ( 2H, m), 4.46 ( 2H, dt, J = 3.5, 14.9Hz), 6.22 ( 1H, s), 6.42 ( 1H, tt, J = 3.5, 54.5 Hz ), 6.87 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.7 Hz ), 7.62 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.20 ( 2H, brs)

【 0 9 6 0 】

実施例 4 3 9

30

{ 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン塩酸塩

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 391 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO<sub>d</sub>6): 1.43 - 1.74 ( 6H, m), 3.51 - 3.72 ( 2H, m), 3.77 - 3.93 ( 2H, m), 3.79 ( 3H, s), 3.97 - 4.06 ( 2H, m), 6.90 ( 1H, s), 6.99 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.26 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.30 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.46 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 8.38 ( 2H, brs)

【 0 9 6 1 】

実施例 4 4 0

40

5 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - N - エチル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド塩酸塩

粉末

MS (ESI+) : m/z 365 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO<sub>d</sub>6): 1.09 - 1.22 ( 3H, m), 2.98, 3.29 ( 3H, s), 3.35 - 3.80 ( 2H, m), 3.79 ( 3H, s), 3.97 - 4.08 ( 2H, m), 6.91, 6.93 ( 1H, s), 6.99 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.26 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.30 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.46 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 8.37 ( 2H, brs)

【 0 9 6 2 】

実施例 4 4 1

50

{ 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン塩酸塩

油

MS (ESI+) : m/z 322 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27 (6H, d, J = 6.8Hz ), 2.96 ( 1H, m), 3.77 ( 3H, s), 3.95 - 4.03 ( 2H, m), 6.51 ( 1H, s), 6.94 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.25 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.45 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 8.45 ( 2H, brs)

【 0 9 6 3 】

実施例 4 4 2

1 - [ 5 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - 1 - プロパノン塩酸塩

10

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 350 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.16 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 3.68 ( 1H, m), 3.80 ( 3H, s), 4.01 ( 2H, s), 7.01 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.10 ( 1H, s), 7.26 - 7.34 ( 4H, m), 7.46 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 8.33 ( 2H, brs)

【 0 9 6 4 】

実施例 4 4 3

{ 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン・二塩酸塩

20

油

MS (ESI+) : m/z 392 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.45 - 1.73 ( 6H, m), 3.53 - 3.70 ( 2H, m), 3.70 - 3.98 ( 2H, m), 3.98 - 4.08 ( 2H, m), 6.92 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.93 ( 1H, s), 7.32 - 7.55 ( 4H, m), 7.74 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.15 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.38 ( 2H, brs)

【 0 9 6 5 】

実施例 4 4 4

5 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - N - エチル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド・二塩酸塩

30

油

MS (ESI+) : m/z 366 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09 - 1.23 ( 3H, m), 2.98, 3.29 ( 3H, s), 3.43 - 3.77 ( 2H, m), 3.88 ( 3H, s), 3.97 - 4.06 ( 2H, m), 6.89 - 6.96 ( 2H, m), 7.32 - 7.80 ( 5H, m), 8.14 - 8.16 ( 1H, m), 8.52 ( 2H, brs)

【 0 9 6 6 】

実施例 4 4 5

{ 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン・二塩酸塩

40

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 323 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.28 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 2.86 - 3.05 ( 1H, m), 3.85 ( 3H, s), 3.96 - 4.06 ( 2H, m), 6.57 ( 1H, s), 6.88 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.26 - 7.53 ( 4H, m), 7.66 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.48 ( 2H, brs)

【 0 9 6 7 】

実施例 4 4 6

1 - [ 5 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 2 - メチル - 1 - プロパノン・二塩酸塩

油

50

MS (ESI+) : m/z 351 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.17 ( 6H, d, J = 6.8Hz ), 3.68 ( 1H, m ), 3.89 ( 3H, s ), 3.98 - 4.06 ( 2H, m ), 6.95 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.13 ( 1H, s ), 7.36 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.51 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.80 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.19 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.43 ( 2H, brs )

【 0 9 6 8 】

実施例 4 4 7

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

粉末

10

MS (ESI+) : m/z 324 (M+H)

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.02(3H, s), 3.17-3.26(2H, m), 3.74(3H, s), 4.13-4.19(2H, m), 6.89(2H, d, J=9.0 Hz), 6.98(2H, d, J=8.7 Hz), 7.10(2H, d, J=8.9 Hz), 7.13(2H, d, J=8.7 Hz), 7.57(1H, s), 8.05(2H, brs)

【 0 9 6 9 】

実施例 4 4 8

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩

油

20

MS(ESI+) : m/z 325 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.03 ( 3H, s ), 3.16 - 3.24 ( 2H, m ), 3.83 ( 3H, s ), 4.18 - 4.24 ( 2H, m ), 6.84 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 7.01 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.56 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz ), 7.64 ( 1H, s ), 7.98 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.28 ( 2H, brs )

【 0 9 7 0 】

実施例 4 4 9

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩

無定形粉末

30

MS (ESI+) : m/z 356 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.52 ( 3H, s ), 3.14 - 3.23 ( 2H, m ), 3.77 ( 3H, s ), 4.15 - 4.21 ( 2H, m ), 6.57 ( 1H, s ), 6.95 ( 4H, d, J = 8.9Hz ), 7.17 ( 4H, d, J = 8.9Hz ), 8.22 ( 2H, brs )

【 0 9 7 1 】

以下の化合物は実施例 4 2 8 と同様の方法で取得した。

実施例 4 5 0

5 - [ 4 - ( アミノメチル ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニトリル塩酸塩

MASS (ESI+): m/z = 304.2 (M+1)。

【 0 9 7 2 】

40

実施例 4 5 1

( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩 ( 1 2 6 . 4 m g )、E t 3 N ( 1 2 5 μ l ) および C H 2 C l 2 ( 2 m l ) からなる溶液に、氷浴冷却下に塩化メタンスルホニル ( 3 4 . 7 μ l ) を加えた。混合物を外気温で 1 時間攪拌した。追加の塩化メタンスルホニル ( 6 . 9 μ l ) および E t 3 N ( 4 1 . 6 μ l ) を加え、反応混合物を外気温で 3 0 分間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を A c O E t と 1 M H C l に分配した。水層を A c O E t で再抽出した。併合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、A c O E t / n - ヘキサン = 7 0

50

%で展開して精製した。分離したシリカゲルを10% MeOH / CHCl<sub>3</sub>で抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣をAcOEt - IPEから結晶化し、N - (2 - {4 - [3 - イソプロペニル - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)メタンスルホンアミド(48.0 mg)を白色粉末として得た。

mp. 96-99

IR (KBr) : 3205, 3140, 1612, 1502cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 429 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.20(3H, s), 3.03(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.93(3H, s), 4.07-4.13(2H, m), 4.75(1H, t, J=5.8 Hz), 5.15(1H, brs), 5.60(1H, brs), 6.59(1H, s), 6.73(1H, d, J=8.9 Hz), 6.83(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.55(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 8.09(1H, d, J=2.6 Hz)

10

【0973】

以下の化合物は実施例451と同様の方法で取得した。

実施例452

N - (2 - {4 - [3 - {(ジメチルアミノ)カルボニル}アミノ] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)メタンスルホンアミド

粉末 : mp. 166-167

IR (KBr) : 3309, 3188, 3182, 3174, 1657, 1651, 1643, 1568, 1514cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 474 (M+H)<sup>+</sup>

20

200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.02(3H, s), 3.04(6H, s), 3.49-3.57(2H, m), 3.81(3H, s), 4.07(2H, t, J=5.0 Hz), 4.84(1H, t, J=5.5 Hz), 6.78(2H, d, J=8.9 Hz), 6.85(2H, d, J=9.0 Hz), 6.85(1H, s), 7.05(1H, s), 7.15(2H, d, J=9.0 Hz), 7.18(2H, d, J=8.9 Hz)

【0974】

実施例453

N - (2 - {4 - [3 - [(ジメチルアミノ)カルボニル](メチル)アミノ] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)メタンスルホンアミド

無定形物質

30

IR (neat) : 1658, 1649, 1641, 1631, 1620, 1612, 1518, 1502cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 488 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.79(6H, s), 2.94(3H, s), 3.12(3H, s), 3.30-3.34(2H, m), 3.76(3H, s), 4.02(2H, t, J=5.4 Hz), 6.26(1H, s), 6.92(2H, d, J=8.7 Hz), 6.94(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.7 Hz), 7.16(2H, d, J=8.9 Hz), 7.29(1H, s)

【0975】

実施例454

N - (2 - {4 - [3 - クロロ - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)メタンスルホンアミド

白色粉末 : mp. 112-114

40

IR (KBr) : 3280, 1612cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 423 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.94(3H, s), 3.29-3.34(2H, m), 3.87(3H, s), 4.03(2H, t, J=5.4 Hz), 6.75(1H, s), 6.89(1H, d, J=8.8 Hz), 6.96(2H, d, J=8.7 Hz), 7.20(2H, d, J=8.7 Hz), 7.29(1H, brs), 7.67(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.11(1H, d, J=2.7 Hz)

【0976】

実施例455

N - (2 - {4 - [3 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)メタンスルホンアミド

50



mp. 103-104

IR (KBr) : 3271, 1612, 1579, 1560, 1520, 1514cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 418 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.94(3H, s), 3.28-3.33(2H, m), 3.76(3H, s), 3.83(3H, s), 3.98-4.05(2H, m), 6.05(1H, s), 6.88-6.96(4H, m), 7.09-7.17(4H, m), 7.27(1H, s)

【 0 9 7 7 】

実施例 4 5 6

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) エタンスルホンアミド

10

白色粉末 : mp. 117.8-118.0

IR (KBr) : 3269, 1612, 1552, 1520cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 432 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.18(3H, t, J=7.3 Hz), 3.04(2H, q, J=7.3 Hz), 3.26-3.34(2H, m), 3.75(3H, s), 3.83(3H, s), 3.96-4.03(2H, m), 6.05(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.9 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.09-7.17(4H, m), 7.32(1H, brs)

【 0 9 7 8 】

実施例 4 5 7

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

20

白色粉末 : mp. 146-147

IR (KBr) : 3130, 1612, 1518cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 432 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 2.94(3H, s), 3.27-3.36(2H, m), 3.75(3H, s), 3.98-4.05(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.0 Hz), 6.03(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 7.14(2H, d, J=8.8 Hz), 7.29(1H, t, J=5.8 Hz)

【 0 9 7 9 】

実施例 4 5 8

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

30

白色粉末 : mp. 164.3-165.2

IR (KBr) : 3140, 2952, 2933, 2870, 1614, 1518cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 460 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 0.97(6H, d, J=6.8 Hz), 2.03(1H, m), 2.94(3H, s), 3.27-3.36(2H, m), 3.75(3H, s), 3.90(2H, d, J=6.6 Hz), 3.99-4.05(2H, m), 6.05(1H, s), 6.88-6.96(4H, m), 7.12(2H, d, J=9.0 Hz), 7.14(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28(1H, t, J=5.8 Hz)

【 0 9 8 0 】

実施例 4 5 9

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

40

白色粉末 : mp. 94.5-94.7

IR (KBr) : 3319, 2933, 2891, 1612, 1520cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 462 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.94(3H, s), 3.29-3.35(2H, m), 3.30(3H, s), 3.62-3.67(2H, m), 3.75(3H, s), 3.98-4.05(2H, m), 4.22-4.27(2H, m), 6.05(1H, s), 6.89-6.95(4H, m), 7.10-7.17(4H, m), 7.28(1H, s)

【 0 9 8 1 】

実施例 4 6 0

50

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

白色粉末 : mp. 116.3-116.4

IR (KBr) : 3141, 2873, 1612, 1518cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 476 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.13(3H, t, J=7.0 Hz), 2.94(3H, s), 3.28-3.40(2H, m), 3.49(2H, q, J=7.0 Hz), 3.66-3.71(2H, m), 3.75(3H, s), 3.98-4.05(2H, m), 4.21-4.26(2H, m), 6.06(1H, s), 6.89-6.95(4H, m), 7.09-7.17(4H, m), 7.29(1H, brs)

【 0 9 8 2 】

実施例 4 6 1

10

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp. 116-117.5

IR (KBr) : 3126, 1614, 1520, 1500cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.94(3H, s), 3.28-3.36(2H, m), 3.85(3H, s), 4.00-4.06(2H, m), 6.11(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.9 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.18(2H, d, J=8.8 Hz), 7.29(1H, s), 7.60(1H, dd, J=2.6, 8.9 Hz), 8.00(1H, d, J=2.6 Hz)

【 0 9 8 3 】

実施例 4 6 2

20

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

白色粉末 : mp. 122.0-122.6

IR (KBr) : 3242, 1614, 1518, 1502cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 2.94(3H, s), 3.29-3.35(2H, m), 3.84(3H, s), 4.00-4.06(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.0 Hz), 6.10(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.8 Hz), 6.94(2H, d, J=8.7 Hz), 7.18(2H, d, J=8.7 Hz), 7.29(1H, brs), 7.59(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 7.99(1H, d, J=2.7 Hz)

【 0 9 8 4 】

実施例 4 6 3

30

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

MASS (ESI+) : m/z = 492.1 (M+Na).

1HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.15 ( 3H, s ), 3.03 ( 3H, s ), 3.53 - 3.57 ( 2H, m ), 3.79 ( 3H, s ), 4.11 ( 2H, t, J = 5.0Hz ), 4.78 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.81 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.86 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.08 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 9.0Hz ).

【 0 9 8 5 】

実施例 4 6 4

40

N - [ 2 - ( 4 - { 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - [ 4 - ( メチルチオ ) フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } フェノキシ ) エチル ] メタンスルホンアミド

mp: 122.7-122.8

MASS (ESI+) : m/z = 476.1 (M+Na).

1HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.49 ( 3H, s ), 3.03 ( 3H, s ), 3.55 ( 2H, dt, J = 4.9, 6Hz ), 4.1 ( 2H, t, J = 4.9Hz ), 4.8 ( 1H, t, J = 6Hz ), 6.66 ( 1H, s ), 6.76 ( 1H, t, J = 55Hz ), 6.83 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.22 ( 4H, s ).

【 0 9 8 6 】

実施例 4 6 5

50

N - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

結晶 : mp: 125-126

MASS (ESI+): 449.0 (M+Na)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.91 ( 3H, s ), 3.94 ( 3H, s ), 4.34 ( 2H, d, J = 6.2Hz ), 4.74 ( 1H, t, J = 6.2Hz ), 6.74 ( 1H, s ), 6.77 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.24 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.35 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.58 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.03 ( 1H, d, J = 2.7Hz )。

【 0 9 8 7 】

実施例 4 6 6

10

N - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp: 125.7-126.1

MASS (ESI+): m/z = 431.0 (M+Na)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.92 ( 3H, s ), 3.94 ( 3H, s ), 4.33 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 4.73 ( 1H, b.s ), 6.74 ( 1H, s ), 6.77 ( 1H, t, J = 55Hz ), 7.24 ( 2H, d, J = 8.8 Hz ), 7.25 ( 1H, d, J = 7.9Hz ), 7.34 ( 2H, d, J = 7.9Hz ), 7.55 ( 1H, dd, J = 2.3, 8.8Hz ), 8.03 ( 1H, d, J = 2.3Hz )。

【 0 9 8 8 】

実施例 4 6 7

20

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - シクロプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp.95-97

MS (ESI+) : m/z 429 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, ): 0.70 - 0.78 ( 2H, m ), 0.87 - 0.98 ( 2H, m ), 1.87 - 1.99 ( 1H, m ), 2.94 ( 3H, s ), 3.20 - 3.52 ( 2H, m ), 3.85 ( 3H, s ), 3.99 - 4.05 ( 2H, m ), 6.30 ( 1H, s ), 6.85 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.27 ( 1H, brs ), 7.59 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.00 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 0 9 8 9 】

30

実施例 4 6 8

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp.149.1-150.3

Mass (ESI+) : 499 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub>): 1.43 - 1.74 ( 6H, m ), 2.94 ( 3H, s ), 3.25 - 3.39 ( 2H, m ), 3.52 - 3.70 ( 2H, m ), 3.77 - 3.92 ( 2H, m ), 3.78 ( 3H, s ), 3.99 - 4.06 ( 2H, m ), 6.78 ( 1H, s ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.98 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.18 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.23 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.27 ( 1H, brs )

【 0 9 9 0 】

40

実施例 4 6 9

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp.158.8-159.1

Mass (ESI+) : m/z 500 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub>): 1.43 - 1.74 ( 6H, m ), 2.94 ( 3H, s ), 3.22 - 3.40 ( 2H, m ), 3.52 - 3.69 ( 2H, m ), 3.75 - 3.91 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 4.00 - 4.07 ( 2H, m ), 6.82 ( 1H, s ), 6.90 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.28 ( 1H, brs ), 7.68 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.14 ( 1H,

50

d, J = 2.7Hz )

【 0 9 9 1 】

実施例 4 7 0

N - エチル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 5 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド  
mp.106.0-106.3

Mass (ESI+) : m/z 473 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ): 1.08 - 1.22 ( 3H, m ), 2.94 ( 3H, s ), 2.97, 3.29 ( 3H, s ), 3.28 - 3.35 ( 2H, m ), 3.42 - 3.53, 3.67 - 3.79 ( 2H, m ), 3.78 ( 3H, s ), 3.99 - 4.06 ( 2H, m ), 6.79, 6.81 ( 1H, s ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.98 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.15 - 7.26 ( 4H, m ), 7.28 ( 1H, brs)

10

【 0 9 9 2 】

実施例 4 7 1

N - エチル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 5 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

mp.110-111

Mass (ESI+) : m/z 474 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ): 1.09 - 1.23 ( 3H, m ), 2.94 ( 3H, s ), 2.98, 3.28 ( 3H, s ), 3.28 - 3.36 ( 2H, m ), 3.42 - 3.55, 3.66 - 3.78 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 4.01 - 4.07 ( 2H, m ), 6.83, 6.85 ( 1H, s ), 6.90 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.28 ( 1H, brs ), 7.61 - 7.75 ( 1H, m ), 8.14 - 8.16 ( 1H, m )

20

【 0 9 9 3 】

実施例 4 7 2

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp. 155.6-155.8

MS (ESI+) : m/z 459 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ): 1.16 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 2.94 ( 3H, s ), 3.25 - 3.40 ( 2H, m ), 3.68 ( 1H, m ), 3.88 ( 3H, s ), 4.01 - 4.07 ( 2H, m ), 6.93 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.02 ( 1H, s ), 7.23 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.28 ( 1H, brs ), 7.74 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz ), 8.18 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

30

【 0 9 9 4 】

実施例 4 7 3

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (シクロペンチルオキシ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

油

MS (ESI+) : m/z 473 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ): 1.51 - 2.00 ( 8H, m ), 2.94 ( 3H, s ), 3.24 - 3.39 ( 2H, m ), 3.84 ( 3H, s ), 4 - 4.06 ( 2H, m ), 4.98 ( 1H, m ), 6.07 ( 1H, s ), 6.84 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.18 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.28 ( 1H, brs ), 7.58 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.99 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

40

【 0 9 9 5 】

実施例 4 7 4

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp.131.3-131.4

MS (ESI+) : m/z 486 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ): 2.94 ( 3H, s ), 3.25 - 3.39 ( 2H, m ), 3.76 ( 3H, s ), 3.9

50

9 - 4.05 ( 2H, m), 4.81 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 4.90 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.22 ( 1H, s), 6.90 - 6.98 ( 4H, m), 7.11 - 7.18 ( 4H, m), 7.28 ( 1H, brs)

【 0 9 9 6 】

実施例 4 7 5

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp. 145.0-145.1

MS (ESI+) : m/z 468 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.93 ( 3H, s), 3.28 - 3.34 ( 2H, m), 3.76 ( 3H, s), 3.99 - 4.05 ( 2H, m), 4.44 ( 2H, dt, J = 3.5, 14.9Hz), 6.15 ( 1H, s), 6.41 ( 1H, tt, J = 3.5, 54.6Hz ), 6.92 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.93 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.11 - 7.18 ( 4H, m), 7.27 ( 1H, brs)

10

【 0 9 9 7 】

実施例 4 7 6

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

油

MS (ESI+) : m/z 487 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.94 ( 3H, s), 3.29 - 3.35 ( 2H, m), 3.85 ( 3H, s), 4.00 - 4.06 ( 2H, m), 4.83 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 4.92 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.28 ( 1H, s), 6.87 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.19 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.28 ( 1H, brs), 7.61 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 8.03 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

20

【 0 9 9 8 】

実施例 4 7 7

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

固体

MS (ESI+) : m/z 469 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 3.03 ( 3H, s), 3.51 - 3.60 ( 2H, m), 3.92 ( 3H, s), 4.07 - 4.13 ( 2H, m), 4.46 ( 2H, dt, J = 4.2, 13.4Hz), 4.76 ( 1H, t, J = 6Hz ), 5.95 ( 1H, s), 6.17 ( 1H, tt, J = 4.2, 55.4Hz ), 6.72 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.83 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.49 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz), 8.01 ( 1H, d, J = 2.8Hz )

30

【 0 9 9 9 】

実施例 4 7 8

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) - 2 - ヒドロキシアタンスルホンアミド

mp. 139.1-139.4

MS (ESI+) : m/z 452 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 3.18 - 3.35 ( 4H, m), 3.69 - 3.77 ( 2H, m), 3.78 ( 3H, s), 3.97 - 4.04 ( 2H, m), 4.90 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.69 ( 1H, s), 6.90 - 7.01 ( 4H, m), 7.14 - 7.26 ( 5H, m)

40

【 1 0 0 0 】

実施例 4 7 9

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

油

Mass (ESI+) : m/z 439 (M+H)

50

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.03 ( 3H, s), 3.51 - 3.60 ( 2H, m), 3.94 ( 3H, s), 4.08 - 4.14 ( 2H, m), 4.75 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.68 ( 1H, s), 6.75 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.76 ( 1H, t, J = 55Hz ), 6.85 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.53 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 8.08 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 0 1 】

実施例 4 8 0

N - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp.179.3-179.6

MS (ESI+) : m/z 469 (M+H)

10

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 - 1.72 ( 6H, m), 2.85 ( 3H, s), 3.52 - 3.69 ( 2H, m), 3.75 - 3.92 ( 2H, m), 3.78 ( 3H, s), 4.15 ( 2H, s), 6.85 ( 1H, s), 6.98 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.21 - 7.35 ( 6H, m), 7.58 ( 1H, brs)

【 1 0 0 2 】

実施例 4 8 1

N - エチル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 5 - ( 4 - { [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

mp.149.8-150.8

MS (ESI+) : m/z 443 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09 - 1.21 ( 3H, m), 2.86 ( 3H, s), 2.98, 3.29 ( 3H, s ), 3.40 - 3.78 ( 2H, m), 3.78 ( 3H, s), 4.13 - 4.17 ( 2H, m), 6.86, 6.88 ( 1H, s ), 6.98 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.21 - 7.35 ( 6H, m), 7.58 ( 1H, brs)

20

【 1 0 0 3 】

実施例 4 8 2

N - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp.130.9-131.0

MS (ESI+) : m/z 400 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 2.84 ( 3H, s), 2.96 ( 1H, m ), 3.76 ( 3H, s), 4.14 ( 2H, s), 6.47 ( 1H, s), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.11 - 7.21 ( 4H, m), 7.30 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.56 ( 1H, brs)

30

【 1 0 0 4 】

実施例 4 8 3

N - { 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp.155.8-155.9

MS (ESI+) : m/z 428 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, ): 1.16 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 2.86 ( 3H, s), 3.68 ( 1H, m), 3.79 ( 3H, s), 4.15 ( 2H, s), 7.00 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.06 ( 1H, s), 7.22 - 7.35 ( 6H, m), 7.58 ( 1H, s)

40

【 1 0 0 5 】

実施例 4 8 4

N - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp.182.6-182.9

MS (ESI+) : m/z 470 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 - 1.72 ( 6H, m), 2.86 ( 3H, s), 3.53 - 3.69 ( 2H, m), 3.75 - 3.9 ( 2H, m), 3.87 ( 3H, s), 4.16 ( 2H, s), 6.89 ( 1H, s), 6.90 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.28 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.36 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.59 ( 1H, s), 7.70 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

50

## 【 1 0 0 6 】

## 実施例 4 8 5

N - エチル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 5 - ( 4 - { [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 444 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.09 - 1.23 ( 3H, m ), 2.86 ( 3H, s ), 2.98, 3.29 ( 3H, s ), 3.49, 3.72 ( 2H, q, J = 7.1Hz ), 3.87 ( 3H, s ), 4.16 ( 2H, s ), 6.88 - 6.93 ( 2H, m ), 7.28 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.36 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.56 ( 1H, brs ), 7.65 - 7.74 ( 1H, m ), 8.13 - 8.14 ( 1H, m )

10

## 【 1 0 0 7 】

## 実施例 4 8 6

N - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンズルホンアミド油

MS (ESI+) : m/z 401 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.34 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 2.86 ( 3H, s ), 3.03 ( 1H, m ), 3.90 ( 3H, s ), 4.28 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 5.19 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 6.34 ( 1H, s ), 6.72 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.29 ( 2H, d, J = 8.2 Hz ), 7.56 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.98 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

20

## 【 1 0 0 8 】

## 実施例 4 8 7

N - { 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンズルホンアミド

mp.160.8-161.2

MS (ESI+) : m/z 429 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.16 ( 6H, d, J = 6.8Hz ), 2.86 ( 3H, s ), 3.68 ( 1H, m ), 3.88 ( 3H, s ), 4.16 ( 2H, d, J = 5.5Hz ), 6.93 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.09 ( 1 H, s ), 7.29 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.36 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.59 ( 1H, t, J = 5.5Hz ), 7.76 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz ), 8.18 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

30

## 【 1 0 0 9 】

## 実施例 4 8 8

N - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンズルホンアミド

mp.94.0-94.3

MS (ESI+) : m/z 388 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.85 ( 3H, s ), 3.76 ( 3H, s ), 3.84 ( 3H, s ), 4.14 ( 2H, s ), 6.12 ( 1H, s ), 6.92 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.20 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.30 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.57 ( 1H, s )

40

## 【 1 0 1 0 】

## 実施例 4 8 9

N - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンズルホンアミド

無定形物

MS (ESI+) : m/z 416 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.32 ( 6H, d, J = 6.1Hz ), 2.85 ( 3H, s ), 3.75 ( 3H, s ), 4.14 ( 2H, s ), 4.77 ( 1H, m ), 6.07 ( 1H, s ), 6.91 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.19 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.30 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.57 ( 1H, brs )

50

## 【 1 0 1 1 】

## 実施例 4 9 0

N - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp. 130-131

Mass (ESI+) : 457 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 2.92 ( 3H, s ), 3.93 ( 3H, s ), 4.33 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 4.54 - 4.71 ( 1H, m ), 4.62 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 4.70 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 6.04 ( 1H, s ), 6.73 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.33 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.52 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.95 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

10

## 【 1 0 1 2 】

## 実施例 4 9 1

N - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

mp. 68.3-69.3

Mass (ESI+) : 392 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.85 ( 3H, s ), 3.77 ( 3H, s ), 4.14 ( 2H, s ), 6.76 ( 1H, s ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.17 - 7.24 ( 4H, m ), 7.32 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.58 ( 1H, s )

20

## 【 1 0 1 3 】

## 実施例 4 9 2

N - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } メタンスルホンアミド

油

Mass (ESI+) : 393 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.86 ( 3H, s ), 3.86 ( 3H, s ), 4.16 ( 2H, s ), 6.82 ( 1H, s ), 6.89 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.26 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.35 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.59 ( 1H, brs ), 7.69 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.1 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

30

## 【 1 0 1 4 】

## 実施例 4 9 3

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド

mp. 165.0-166.0

MS (ESI+) : m/z 434 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.51 ( 3H, s ), 2.94 ( 3H, s ), 3.27 - 3.36 ( 2H, m ), 3.77 ( 3H, s ), 3.99 - 4.05 ( 2H, m ), 6.56 ( 1H, s ), 6.92 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.27 ( 1H, t, J = 5.8Hz )

40

## 【 1 0 1 5 】

## 実施例 4 9 4

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ) ベンゼンスルホンアミド

無定形粉末

Mass (ESI+) : 503 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.64-2.72(2H, m), 2.91-3.02(2H, m), 3.88(3H, s), 6.91(1H, d, J=9.0 Hz), 7.03-7.21(5H, m), 7.56-7.80(7H, m), 8.18(1H, d, J=2.6 Hz)

## 【 1 0 1 6 】

## 実施例 4 9 5

N - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 5 - ( 4 - { 2 - [ (メチルスルホニル) アミノ ] エチル } フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

50



油

Mass (ESI+) : m/z 459 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.84 - 2.91 ( 2H, m), 2.87 ( 3H, s), 3.35 - 3.46 ( 2H, m), 3.51 ( 3H, s), 3.83 ( 3H, s), 3.85 ( 3H, s), 4.26 ( 1H, t, J = 6.2Hz ), 6.86 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.97 ( 1H, s), 7.12 - 7.29 ( 6H, m)

【 1 0 1 7 】

実施例 4 9 6

N - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 5 - ( 4 - { 2 - [ ( メチルスルホニル ) アミノ ] エチル } フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

油

Mass (ESI+) : m/z 460 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.80 - 2.93 ( 2H, m), 2.88 ( 3H, s), 3.36 - 3.47 ( 2H, m), 3.50 ( 3H, s), 3.85 ( 3H, s), 3.94 ( 3H, s), 4.28 ( 1H, t, J = 6.2Hz ), 6.75 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.98 ( 1H, s), 7.20 ( 4H, s), 7.56 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 8.10 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 1 8 】

実施例 4 9 7

( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン・二塩酸塩 ( 1 1 5 . 4 m g ) および Et<sub>3</sub>N ( 1 1 4 μ l ) との溶液に、イソシアン酸トリメチルシリル ( 7 3 . 8 μ l ) を加え、混合物を外気温で 1 . 5 時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を AcOEt および 1 M HCl に分配した。水層を AcOEt で再抽出した。併合した有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で展開して精製した。分離したシリカゲルを 10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣を AcOEt - IPE から結晶化し、N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 ( 4 0 . 1 m g ) を白色粉末として得た。

20

30

白色粉末 : mp. 94-98

IR (KBr) : 3435, 3388, 3344, 3333, 1657, 1631, 1610, 1577, 1572, 1562, 1552, 1502cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.10(3H, s), 3.28-3.27(2H, m), 3.86(3H, s), 3.91-3.97(2H, m), 5.15(1H, brs), 5.53(2H, s), 5.62(1H, brs), 6.16(1H, t, J=5.5 Hz), 6.84(1H, s), 6.88(1H, d, J=8.8 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.19(2H, d, J=8.8 Hz), 7.64(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.07(1H, d, J=2.7 Hz)

【 1 0 1 9 】

以下の化合物は実施例 4 9 7 と同様の方法で取得した。

実施例 4 9 8

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

40

mp. 108-111

IR (KBr) : 3388, 3342, 1657, 1631, 1612, 1593, 1577, 1562, 1522cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 383 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.54-3.62(2H, m), 3.79(3H, s), 3.96(3H, s), 3.98-4.04(2H, m), 4.44(2H, s), 5.03(1H, t, J=5.5 Hz), 5.88(1H, s), 6.78(2H, d, J=8.8 Hz), 6.82(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(2H, d, J=8.8 Hz), 7.16(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 2 0 】

実施例 4 9 9

50

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

白色粉末 : mp. 154.2-154.4

IR (KBr) : 3398, 3332, 1658, 1631, 1612, 1566, 1518cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 397 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 3.27-3.34(2H, m), 3.75(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.0 Hz), 5.53(2H, s), 6.03(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz), 6.90(2H, d, J=8.9 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.15(4H, m)

【 1 0 2 1 】

実施例 5 0 0

5 - [ 4 - { 2 - ( ヒドロキシ ) エトキシ } フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 1.91 g ) と DMF ( 15 ml ) との溶液に、氷浴冷却下にイミダゾール ( 680 mg ) および塩化 t - ブチルジメチルシリル ( 903 mg ) を順次加えた。外気温で 2 時間攪拌した後、混合物を AcOEt と H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を H<sub>2</sub>O、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣結晶を集め、n - ヘキサンで洗い、5 - [ 4 - ( 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 2.34 g ) を得た。

粉末

mp. 86-87

MS (ESI+) : m/z 497 (M+H)

1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.09(6H, s), 0.90(9H, s), 1.42(3H, t, J=7.1 Hz), 3.82(3H, s), 3.94-3.97(2H, m), 4.01-4.04(2H, m), 4.44(2H, q, J=7.1 Hz), 6.83(2H, d, J=8.7 Hz), 6.85(2H, d, J=8.9 Hz), 6.96(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.7 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 2 2 】

実施例 5 0 1

臭化メチルマグネシウムの 1 M 溶液 ( 3 ml ) に、5 - [ 4 - ( 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 0.3 g ) と THF ( 3 ml ) の溶液を外気温で滴下した。反応混合物を外気温で 1 時間攪拌し、次いで、砕氷と飽和塩化アンモニウム水溶液との混合物に注ぎ込んだ。混合物を AcOEt で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、2 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 2 - プロパノール ( 0.27 g ) を油として得た。

油

MS (ESI+) : m/z 483 (M+H)

1H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.09(6H, s), 0.90(9H, s), 1.65(6H, s), 3.81(3H, s), 3.94-3.97(2H, m), 4.01-4.04(2H, m), 6.35(1H, s), 6.82(2H, d, J=8.8 Hz), 6.85(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(2H, d, J=8.8 Hz), 7.21(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 2 3 】

以下の化合物は実施例 5 0 1 と同様の方法で取得した。

実施例 5 0 2

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

白色粉末 : mp. 147-152

IR (KBr) : 3333, 3271, 2976, 1676, 1664, 1658, 1612, 1547, 1537, 1516, 1502cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 411 (M+H)

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.48(6H, s), 3.22-3.40(2H, m), 3.76(3H, s), 3.90-3.96(2H, m)

, 4.98(1H, s), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.6 Hz), 6.49(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.7 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.12(2H, d, J=8.7 Hz), 7.15(2H, d, J=8.8 Hz)

【 1 0 2 4 】

実施例 5 0 3

{ 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル  
粉末

MS (ESI+) : m/z 438 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.39 ( 9H, s ), 1.49 ( 6H, s ), 3.76 ( 3H, s ), 4.11 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 5.01 ( 1H, s ), 6.54 ( 1H, s ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.17 ( 4H, brs ), 7.4 ( 1H, t, J = 6.1Hz )

10

【 1 0 2 5 】

実施例 5 0 4

{ 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル  
粉末

MS (ESI+) : m/z 439 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.39 ( 9H, s ), 1.49 ( 6H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 4.12 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 5.05 ( 1H, s ), 6.59 ( 1H, s ), 6.86 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.20 ( 4H, s ), 7.40 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 7.62 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.00 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

20

【 1 0 2 6 】

実施例 5 0 5

D M F ( 1 m l ) 中の 6 0 % 水素化ナトリウム鉱油分散液の懸濁液に ( 1 7 m g ) に、 2 - [ 5 - [ 4 - ( 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } エトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - 2 - プロパノール ( 1 8 0 m g ) と D M F ( 2 m l ) との溶液を氷浴冷却下に滴下した。 1 0 分後、ヨードメタン ( 6 3 . 5 m g ) を加え、反応混合物を同温度で 1 時間、外気温で 1 時間撈拌した。追加のヨードメタンを出発原料がすべて消費されるまで加えた。飽和塩化アンモニウムを添加することにより反応を停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を H 2 O および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより A c O E t / n - ヘキサン ( その極性を 2 0 % から 8 0 % に次第に変化させる ) を溶出液として精製し、 5 - [ 4 - ( 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } エトキシ ) フェニル ] - 3 - ( 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 3 2 . 2 m g ) を油として得た。

30

Mass (ESI+) : 497 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( CDC1<sub>3</sub> ) 0.09(6H, s), 0.90(9H, s), 1.58(3H, s), 1.63(3H, s), 3.22(3H, s), 3.81(3H, s), 3.93-4.04(4H, m), 6.42(1H, s), 6.82(2H, d, J=8.8 Hz), 6.84(2H, d, J=9.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=9.0 Hz)

40

【 1 0 2 7 】

実施例 5 0 6

5 - [ 4 - ( 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } エトキシ ) フェニル ] - 3 - ( 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 9 8 m g ) と T H F ( 2 m l ) との溶液に、氷浴冷却下、 1 M フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム含有 T H F ( 0 . 2 4 m l ) 溶液を加えた。反応混合物を同温度で 1 時間撈拌した。混合物を酢酸エチルと H 2 O に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、 5 0 % A c O E t / n - ヘキサンで展開して精製した。分離したシリカゲルを 1 0 % M e O H / C H C l 3 で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させ、 2

50

- { 4 - [ 3 - ( 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール ( 66 mg ) を油として得た。

IR (neat) : 3423, 3398, 3371, 2976, 2935, 1647, 1612, 1566, 1549, 1512cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 383 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.60(3H, s), 1.63(3H, s), 2.03(1H, t, J=6.1 Hz), 3.22(3H, s), 3.81(3H, s), 3.91-4.00(2H, m), 4.05-4.10(2H, m), 6.43(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.9 Hz), 6.84(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz), 7.21(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 2 8 】

実施例 5 0 7

5 - ( 4 - { 2 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 300 mg ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) との溶液に、氷浴冷却下、4 M HCl 含有ジオキサン ( 2 ml ) 溶液を加えた。外気温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) に溶かし、Et<sub>3</sub>N ( 189 mg ) およびイソシアン酸トリメチルシリル ( 108 mg ) を加え、混合物を外気温で一晩攪拌した。出発原料すべてを消費するために追加のイソシアン酸トリメチルシリルおよび Et<sub>3</sub>N を加えて、さらに4時間攪拌を続けた。この混合物を減圧下に濃縮し、残渣を酢酸エチルと1 M HCl に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣の結晶を熱酢酸エチルに懸濁し、攪拌しながら冷却し、これを集めて酢酸エチルで洗い、5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 217 mg ) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) : m/z 425 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 3.27-3.36(2H, m), 3.79(3H, s), 3.90-3.96(2H, m), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.7 Hz), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(2H, d, J=8.8 Hz), 7.01(1H, s), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.25(2H, d, J=8.8 Hz)

【 1 0 2 9 】

実施例 5 0 8

5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 1.75 g )、THF ( 15 ml ) および MeOH ( 10 ml ) からなる溶液に、1 M NaOH ( 5 ml ) を加えた。反応混合物を外気温で攪拌し、減圧濃縮した。残渣を H<sub>2</sub>O に溶かし、1 M HCl により酸性とした。白色沈殿を集め、H<sub>2</sub>O および IPE で順次洗い、5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 1.58 g ) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) : m/z 397 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.15-3.55(2H, m), 3.90-3.97(2H, m), 5.52(2H, s), 6.14(1H, t, J=5.7 Hz), 6.89-7.03(5H, m), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 3 0 】

以下の化合物は実施例 5 0 8 と同様の方法で取得した。

実施例 5 0 9

5 - ( 4 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸  
白色粉末

MS (ESI+) : m/z 424(M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ) : 1.38 ( 9H, s ), 3.79 ( 3H, s ), 4.11 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.01 ( 1H, s ), 7.20 ( 4H, brs ), 7.25 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.41 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 12.92 ( 1H, brs )

【 1 0 3 1 】

10

20

30

40

50

## 実施例 5 1 0

5 - ( 4 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸  
粉末

MS (ESI+) : m/z 425 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.46 ( 9H, s), 3.95 ( 3H, s), 4.33 ( 2H, d, J = 5.9Hz ), 4.9 ( 1H, brs), 6.76 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.07 ( 1H, s), 7.19 ( 2H, d, J = 8.4 Hz ), 7.27 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.58 ( 1H, dd, J = 2.7 ,8.8Hz), 8.11 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 3 2 】

10

## 実施例 5 1 1

t - ブタノール ( 5 m l ) 中、5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 1.56 g )、アジ化ジフェニルホスホリル ( 1.62 g ) および Et<sub>3</sub>N ( 597 mg ) からなる混合物を 3 時間還流した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと H<sub>2</sub>O に分配した。併合した有機層を 1 M HCl で 2 回洗い、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルを溶出液として精製し、[ 5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル ( 519 mg ) を無定形粉末として得た。

20

MS (ESI+) : m/z 468 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.46(9H, s), 3.27-3.36(2H, m), 3.76(3H, s), 3.90-3.96(2H, m), 5.52(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz), 6.55(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.9 Hz), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 7.13(4H, d, J=8.9 Hz), 9.74(1H, s)

【 1 0 3 3 】

## 実施例 5 1 2

[ 5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エトキシ } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル ( 478 mg ) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 m l ) との溶液に、4 M HCl 含有ジオキサン ( 3 m l ) 溶液を加えた。反応混合物を外気温で 5 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を CHCl<sub>3</sub> および飽和重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層を CHCl<sub>3</sub> で再抽出した。併合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、CHCl<sub>3</sub> : MeOH : 28% NH<sub>4</sub>OH 水 = 10 : 1 : 0.1 を溶出液として精製し、N - ( 2 - { 4 - [ 3 - アミノ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 ( 244.6 mg ) を無定形粉末として得た。

30

MS (ESI+) : m/z 368 (M+H)

IR (neat) : 3400, 3388, 3342, 3330, 1658, 1651, 1643, 1612, 1579, 1562, 1554, 1520cm<sup>-1</sup>

40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 3.27-3.37(2H, m), 3.73(3H, s), 3.89-3.95(2H, m), 4.83(2H, s), 5.52(2H, s), 5.73(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.5 Hz), 6.85-6.92(4H, m), 7.03-7.12(4H, m)

【 1 0 3 4 】

## 実施例 5 1 3

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - アミノ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 ( 103.1 mg ) と MeOH ( 2 m l ) との溶液に、ホルムアルデヒドの 37% 水溶液 ( 0.23 m l ) と水素化シアノホウ素ナトリウム ( 53 mg ) とを加えた。反応混合物を外気温で 3 時間攪拌した。ホルムアルデヒドの 37% 水溶液 ( 0.23 m l ) と水素化シアノホウ素ナトリウム ( 53 mg ) とをこの混合

50

物に加え、反応混合物を外気温で4日間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルとH<sub>2</sub>Oに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、CHCl<sub>3</sub>:MeOH:28%NH<sub>4</sub>OH水=100:10:1で展開し精製した。分離したシリカゲルを同じ溶媒で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させN-(2-{4-[3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)尿素(59.9mg)を無定形粉末として得た。

MS (ESI+) : m/z 396 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.81(6H, s), 3.27-3.36(2H, m), 3.74(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 5.52(2H, s), 5.78(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.7 Hz), 6.87-6.92(4H, m), 7.05-7.15(4H, m)

【1035】

実施例514

4-[3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール(98.7mg)とDMF(2ml)との溶液に、60%水素化ナトリウム含有鉱油分散液(15.3mg)を加えた。この混合物を外気温で1時間攪拌した。反応混合物に、(2-プロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(153mg)含有DMF(1ml)を滴下し、混合物を外気温で一晩攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、AcOEtで抽出し、H<sub>2</sub>Oおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をAcOEtで再抽出した。併合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をEtOH(2ml)に溶解した。この溶液に濃塩酸(100μl)を加え、混合物を外気温で3時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をAcOEtと飽和重炭酸ナトリウム水溶液に分配し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=60%で展開し精製した。残渣の結晶を集め、IPEで洗い、2-{4-[3-(ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタノール(97mg)を白色粉末として得た。

mp. 120-122

IR (KBr) : 3292, 2924, 1612, 1577, 1562, 1531, 1514cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 354 (M+H)+

<sup>200</sup>MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.81(6H, s), 3.66-3.72(2H, m), 3.74(3H, s), 3.94-4.00(2H, m), 4.86(1H, br), 6.02(1H, s), 6.86-6.94(4H, m), 7.10(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(2H, d, J=8.7 Hz)

【1036】

以下の化合物は実施例514と同様の方法で取得した。

実施例515

N-[5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N,N',N'-トリメチル尿素油

IR (neat) : 3410, 2931, 1658, 1649, 1641, 1631, 1612, 1518, 1502cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 411 (M+H)+

<sup>200</sup>MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 2.08(1H, t, J=5.9 Hz), 2.89(6H, s), 3.33(3H, s), 3.81(3H, s), 3.92-4.00(2H, m), 4.05-4.10(2H, m), 6.15(1H, s), 6.84(4H, d, J=9.1 Hz), 7.14(2H, d, J=9.1 Hz), 7.19(2H, d, J=9.1 Hz)

【1037】

実施例516

2-{4-[3-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタノール

白色粉末 : mp. 67.7-69.2

IR (ATR) : 3363, 2993, 2956, 2925, 2837, 1610, 1577, 1552, 1508cm<sup>-1</sup>

10

20

30

40

50

Mass (ESI+) : 355 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.42(3H, t, J=7.1 Hz), 2.01(1H, t, J=6.0 Hz), 3.79(3H, s), 3.92-4.00(2H, m), 4.04-4.10(2H, m), 4.29(2H, q, J=7.1 Hz), 5.87(1H, s), 6.77-6.85(4H, m), 7.14(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 3 8 】

実施例 5 1 7

2 - { 4 - [ 3 - イソプトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

油

Mass (ESI+) : m/z 383 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.03(6H, d, J=6.8 Hz), 2.02(1H, t, J=6.1 Hz), 2.11(1H, m), 3.79(3H, s), 3.91-4.09(4H, m), 3.99(2H, d, J=6.8 Hz), 5.88(1H, s), 6.77-6.86(4H, m), 7.09-7.21(4H, m)

【 1 0 3 9 】

実施例 5 1 8

2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

油

Mass (ESI+) : 385 (M+H)+

IR (neat) : 3400, 3390, 3369, 2935, 1612, 1517cm<sup>-1</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.31(3H, s), 3.62-3.73(4H, m), 3.75(3H, s), 3.94-3.99(2H, m), 4.22-4.27(2H, m), 4.85(1H, t, J=5.5 Hz), 6.04(1H, s), 6.89(2H, d, J=8.8 Hz), 6.92(2H, d, J=8.9 Hz), 7.08-7.15(4H, m)

【 1 0 4 0 】

実施例 5 1 9

2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

油

IR(neat) : 2972, 2933, 2873, 1612, 1554, 1518, 1510cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 399 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.25(3H, t, J=7.0 Hz), 2.04(1H, t, J=6.1 Hz), 3.61(2H, q, J=7.0 Hz), 3.78-3.83(2H, m), 3.79(3H, s), 3.93-4.00(2H, m), 4.04-4.07(2H, m), 4.38-4.44(2H, m), 5.92(1H, s), 6.82(4H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz)

【 1 0 4 1 】

実施例 5 2 0

2 - { [ 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] オキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド

白色粉末 : mp. 106.6-107.1

IR (KBr) : 3321, 2939, 1658, 1643, 1608, 1518cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 412 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.84(3H, s), 2.97(3H, s), 3.65-3.73(2H, m), 3.75(3H, s), 3.94-4.00(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.1 Hz), 4.87(2H, s), 6.07(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.8 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.11(2H, d, J=9.0 Hz), 7.12(2H, d, J=8.8 Hz)

【 1 0 4 2 】

実施例 5 2 1

2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

白色粉末 : mp.92.2-92.5

10

20

30

40

50

IR (KBr) : 3325, 1614, 1525, 1504cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 342 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 2.01(1H, t, J=6.1 Hz), 3.92-4.10(4H, m), 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 5.91(1H, s), 6.70(1H, d, J=8.5 Hz), 6.85(2H, d, J=8.8 Hz), 7.15(2H, d, J=8.8 Hz), 7.52(1H, dd, J=2.5, 8.5 Hz), 8.04(1H, d, J=2.5 Hz)

【 1 0 4 3 】

実施例 5 2 2

2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

白色粉末 : mp. 81-82

10

IR (KBr) : 3303, 3298, 1612, 1516cm<sup>-1</sup>

Mass (sample ID cox022145) (ESI+) : 356 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 3.65-3.74(2H, m), 3.84(3H, s), 3.95-4.01(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.0 Hz), 4.87(1H, t, J=5.4 Hz), 6.09(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.8 Hz), 6.93(2H, d, J=8.8 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.58(1H, d, J=2.6, 8.8 Hz), 7.99(1H, d, J=2.6 Hz)

【 1 0 4 4 】

実施例 5 2 3

D M F ( 1 0 0 m l ) 中、5 - (ヒドロキシル)フェニル - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール ( 5 . 0 g ) および 2 - ブロモエトキシ - tert - ブチルジメチルシラン ( 6 . 8 7 g ) の溶液に、室温で Na H ( 9 1 9 m g 、 5 0 % 油中 ) を分割添加した。反応混合物を一夜攪拌した。反応混合物に水を加え反応停止した。水層を E t O A c で 2 回抽出した。併合した有機層を水で 2 回洗い、食塩水で洗い、乾燥、濾過、減圧下に蒸発させて、5 . 2 9 g ( 7 3 % ) の 5 - [ 4 - ( 2 - { [ tert - ブチル (ジメチル)シリル]オキシ}エトキシ)フェニル ] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾールを得た。

20

MASS (ESI+) : m/z = 507.1 (M+1), 529.0 (M+Na).

1HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : .07 ( 3H, s ), .09 ( 3H, s ), .9 ( 9H, s ), 2.15 ( 3H, s ), 3.78 ( 3H, s ), 3.62 - 4.13 ( 4H, m ), 6.79 ( 2H, d, J = 8.5Hz ), 6.88 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.05 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.5Hz )。

30

【 1 0 4 5 】

実施例 5 2 4

2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

mp 50.7-51.7

Mass (ESI+) : 409 (M+H)<sup>+</sup>

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.99 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 3.80 ( 3H, s ), 3.92 - 4.00 ( 2H, m ), 4.05 - 4.10 ( 2H, m ), 4.62 ( 1H, d, J = 8.5Hz ), 4.70 ( 1H, d, J = 8.5Hz ), 5.95 ( 1H, s ), 6.79 - 6.92 ( 4H, m ), 7.07 - 7.18 ( 4H, m )

【 1 0 4 6 】

40

実施例 5 2 5

2 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

油

Mass (ESI+) : 391 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.99 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 3.80 ( 3H, s ), 3.92 - 4.00 ( 2H, m ), 4.05 - 4.09 ( 2H, m ), 4.47 ( 2H, dt, J = 4.2, 13.5Hz ), 5.92 ( 1H, s ), 6.17 ( 1H, tt, J = 4.2, 5.5Hz ), 6.79 - 6.87 ( 4H, m ), 7.09 - 7.20 ( 4H, m )

【 1 0 4 7 】

実施例 5 2 6

50



2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

mp. 91.2-91.3

Mass ( サンプル ID cox031168 ) ( ESI+ ) : 410 ( M+H ) +

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.99 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 3.91 ( 3H, s ), 3.92 - 4.01 ( 2H, m ), 4.06 - 4.11 ( 2H, m ), 4.61 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 4.70 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 5.98 ( 1H, s ), 6.71 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.86 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.48 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 4 8 】

実施例 5 2 7

10

2 - { 4 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

油

Mass ( ESI+ ) : 392 ( M+H )

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 3.92 ( 3H, s ), 3.93 - 4.00 ( 2H, m ), 4.06 - 4.11 ( 2H, m ), 4.46 ( 2H, dt, J = 4.2, 13.2Hz ), 5.94 ( 1H, s ), 6.17 ( 1H, tt, J = 4.2, 55.5Hz ), 6.71 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.86 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.48 ( 1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz ), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 4 9 】

実施例 5 2 8

20

5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - アミノ - 1 H - ピラゾール ( 2.4 g ) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 22 ml ) との溶液に、カルボニルジイミダゾール ( 1.26 g ) を加えた。外気温で 2 時間攪拌した後、2 M ジメチルアミン含有 THF ( 7.4 ml ) 溶液を加え、その混合物を外気温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 80 % を溶出液として精製し、N' - [ 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素 ( 2.35 g ) を無定形粉末として得た。

Mass ( ESI+ ) : 443 ( M+H ) +

30

200MHz <sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub>, d ) : 2.91(6H, s), 3.76(3H, s), 5.09(2H, s), 6.63(1H, s), 6.93(2H, d, J=9.0 Hz), 6.98(2H, d, J=9.0 Hz), 7.14(2H, d, J=9.0 Hz), 7.15(2H, d, J=9.0 Hz), 7.34-7.44(5H, m), 9.02(1H, s)

【 1 0 5 0 】

実施例 5 2 9

N' - [ 5 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素 ( 121.9 mg )、臭化 2 - ( tert - ブチル - ジメチルシリルオキシ ) エチル ( 166 mg )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 95.6 mg ) および DMF ( 1.5 ml ) からなる混合物を 75 °C で 7 時間攪拌した。反応混合物に臭化 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) エチル ( 83 mg ) と KI ( 57.4 mg ) を加え、混合物を 75 °C で一夜攪拌した。混合物を外気温に放冷し、酢酸エチルと H<sub>2</sub>O に分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した。併合した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、5 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> で展開して精製した。分離したシリカゲルを 10 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させて、N' - [ 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素 ( 115 mg ) を無定形粉末として得た。無定形粉末 84.3 mg を AcOEt - IPE から結晶化し、N' - [ 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素 ( 79.5 mg ) を白色粉末として得た。

40

50

mp. 167.4-167.6

IR (KBr) : 3317, 1670, 1612, 1587, 1572, 1510cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 397 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.91(6H, s), 3.65-3.74(2H, m), 3.76(3H, s), 3.94-4.00(2H, m), 4.87(1H, t, J=5.5 Hz), 6.62(1H, s), 6.90(2H, d, J=8.7 Hz), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 7.12(2H, d, J=8.7 Hz), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz), 9.02(1H, s)

【 1 0 5 1 】

実施例 5 3 0

N' - [ 5 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素 4 1 5 m g、N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) カルバミン酸 tert - ブチル 3 8 0 m g、トリフェニルホスフィン 4 6 3 m g および THF 5 m l からなる溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル 3 0 8 m g を加えた。外気温で一晩撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 m l に溶かした溶液に、4 M HCl 含有ジオキサソラン溶液 5 m l を加えた。外気温で 1.5 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を AcOEt と 1 M HCl に分配した。水層を AcOEt で再抽出し、減圧濃縮した。残留 H<sub>2</sub>O はトルエンとの共沸により蒸発させ、N' - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素塩酸塩 5 8 0 m g を無定形粉末として得た。

10

Mass (ESI+) : 396 (M+H)<sup>+</sup>

20

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.91(6H, s), 3.15-3.24(2H, m), 3.76(3H, s), 4.14-4.21(2H, m), 6.64(1H, s), 6.94(2H, d, J=8.9 Hz), 6.95(2H, d, J=8.7 Hz), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=8.7 Hz), 8.20(2H, brs), 9.04(1H, s)

【 1 0 5 2 】

以下の化合物は実施例 5 3 0 と同様の方法で取得した。

実施例 5 3 1

N - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N' , N' - トリメチル尿素塩酸塩

無定形物

Mass (ESI+) : 410(M+H)<sup>+</sup>

30

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.79(6H, s), 3.13(3H, s), 3.14-3.24(2H, m), 3.80(3H, s), 4.15-4.20(2H, m), 6.27(1H, s), 6.94(2H, d, J=8.6 Hz), 6.94(2H, d, J=8.9 Hz), 7.16(2H, d, J=8.9 Hz), 7.19(2H, d, J=8.6 Hz), 8.24(2H, brs)

【 1 0 5 3 】

実施例 5 3 2

2 - { [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] オキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド塩酸塩

無定形物

MS (ESI+) : m/z 411 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.84(3H, s), 2.97(3H, s), 3.14-3.24(2H, m), 3.76(3H, s), 4.14-4.20(2H, m), 4.88(2H, s), 6.09(1H, s), 6.93(2H, d, J=9.0 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.07-7.29(4H, m), 8.21(2H, brs)

40

【 1 0 5 4 】

実施例 5 3 3

DMF ( 1.5 m l ) と H<sub>2</sub>O ( 0.5 m l ) の混液中、N' - [ 5 - [ 4 - ( 2 - アミノエトキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N , N - ジメチル尿素塩酸塩 ( 1 7 2.8 m g ) および酢酸ナトリウム ( 6 5.6 m g ) との溶液に、シアン酸カリウム ( 6 4.9 m g ) と H<sub>2</sub>O ( 0.5 m l ) との溶液を加えた。反応混合物を外気温で一晩撹拌した。混合物を H<sub>2</sub>O で希釈し、AcOEt と H<sub>2</sub>O に分配した。水層を AcOEt で再抽出し、これを飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸

50

マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、10% MeOH / CHCl<sub>3</sub>で展開して精製した。分離したシリカゲルを10% MeOH / CHCl<sub>3</sub>で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をAcOEt - IPEから結晶化し、N'-[5-[4-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エトキシ}フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N,N-ジメチル尿素(87.0 mg)を粉末として得た。

mp. 193-196

IR (KBr) : 3437, 3421, 1660, 1649, 1620, 1612, 1581, 1562, 1554, 1529, 1512cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 439 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.91(6H, s), 3.27-3.34(2H, m), 3.76(3H, s), 3.93(2H, t, J=5.5 Hz), 5.53(2H, s), 6.16(1H, t, J=5.7 Hz), 6.62(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.7 Hz), 6.93(2H, d, J=8.9 Hz), 7.13(2H, d, J=8.7 Hz), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz), 9.02(1H, s)

10

【1055】

以下の化合物は実施例533と同様の方法で取得した。

実施例534

N-[5-[4-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エトキシ}フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N,N'-トリメチル尿素

粉末 : mp. 158.6-159.0

20

IR (KBr) : 3433, 3369, 1687, 1658, 1643, 1612, 1514, 1500cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 453 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.79(6H, s), 3.12(3H, s), 3.27-3.34(2H, m), 3.76(3H, s), 3.93(2H, t, J=5.5 Hz), 5.53(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.6 Hz), 6.25(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.7 Hz), 6.94(2H, d, J=8.9 Hz), 7.15(2H, d, J=8.7 Hz), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz)

【1056】

実施例535

N-(2-{4-[3-(2-メトキシエトキシ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)尿素

白色粉末 : mp. 131-132

30

IR (KBr) : 3435, 3429, 3388, 3350, 1658, 1612, 1562, 1554, 1518cm<sup>-1</sup>

Mass (sample ID cox022116) (ESI+) : 427 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.28-3.38(2H, m), 3.30(3H, s), 3.62-3.68(2H, m), 3.75(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 4.21-4.27(2H, m), 5.53(2H, s), 6.05(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.7 Hz), 6.91(2H, d, J=8.9 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.15(4H, m)

【1057】

実施例536

N-(2-{4-[3-(2-エトキシエトキシ)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)尿素

白色粉末 : mp. 124.1-124.2

40

IR (KBr) : 3388, 3379, 3340, 1657, 1643, 1612, 1562, 1554, 1518cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 441 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.13(3H, t, J=7.0 Hz), 3.27-3.36(2H, m), 3.49(2H, q, J=7.0 Hz), 3.66-3.71(2H, m), 3.75(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 4.21-4.26(2H, m), 5.53(2H, s), 6.06(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.7 Hz), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.15(4H, m)

【1058】

実施例537

2-{[5-(4-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エトキシ}フェニル)-1

50

- ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] オキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド

白色粉末 : mp.223-227

IR (KBr) : 3402, 3332, 3201, 3194, 2925, 1664, 1612, 1518, 1502cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 454 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.84(3H, s), 2.97(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 3.75(3H, s), 3.89-3.96(2H, m), 4.87(2H, s), 5.53(2H, s), 6.07(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.5 Hz), 6.91(2H, d, J=8.9 Hz), 6.93(2H, d, J=9.0 Hz), 7.11(2H, d, J=9.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 5 9 】

10

実施例 5 3 8

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

白色粉末 : mp. 192.6-192.7

IR (KBr) : 3390, 3352, 3311, 3305, 1657, 1610, 1583, 1568, 1525, 1502cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.27-3.36(2H, m), 3.34(3H, s), 3.85(3H, s), 3.91-3.97(2H, m), 5.53(2H, s), 6.11(1H, s), 6.15(1H, t, J=5.7 Hz), 6.85(1H, d, J=8.7 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.59(1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 8.00(1H, d, J=2.6 Hz)

20

【 1 0 6 0 】

実施例 5 3 9

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

白色粉末 : mp. 133-138

IR (KBr) : 3350, 1657, 1643, 1612, 1579, 1562, 1554, 1518, 1500cm<sup>-1</sup>; MS (ESI+) : m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 3.28-3.35(2H, m), 3.84(3H, s), 3.91-3.97(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.0 Hz), 5.53(2H, s), 6.09(1H, s), 6.16(1H, t, J=5.6 Hz), 6.85(1H, d, J=8.8 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.17(2H, d, J=8.8 Hz), 7.58(1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 8.00(1H, d, J=2.7 Hz)

30

【 1 0 6 1 】

実施例 5 4 0

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - シクロプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp.94-96

MS (ESI+) : m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ) : 0.72 - 0.78 ( 2H, m ), 0.87 - 0.95 ( 2H, m ), 1.87 - 2.01 ( 1H, m ), 3.23 - 3.42 ( 2H, m ), 3.85 ( 3H, s ), 3.90 - 3.97 ( 2H, m ), 5.52 ( 2H, s ), 6.12 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.30 ( 1H, s ), 6.85 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.92 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.58 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.01 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

40

【 1 0 6 2 】

実施例 5 4 1

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp.152.0-152.2

Mass (ESI+) : 464 (M+H)<sup>+</sup>

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub> ) : 1.42 - 1.73 ( 6H, m ), 3.27 - 3.36 ( 2H, m ), 3.53 - 3.67 ( 2H, m ), 3.73 - 3.96 ( 2H, m ), 3.78 ( 3H, s ), 3.90 - 3.97 ( 2H, m ), 5.51 ( 2H,

50

s), 6.14 ( 1H, t, J = 5.7Hz ), 6.77 ( 1H, s), 6.92 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.98 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.23 ( 2H, d, J = 9.0Hz )

【 1 0 6 3 】

実施例 5 4 2

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp.164-167

Mass (ESI+) : 465 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.42 - 1.73 ( 6H, m), 3.22 - 3.40 ( 2H, m), 3.52 - 3.70 ( 2H, m), 3.75 - 3.95 ( 2H, m), 3.87 ( 3H, s), 3.92 - 3.98 ( 2H, m), 5.52 ( 2H, s), 6.15 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.81 ( 1H, s), 6.90 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.67 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

10

【 1 0 6 4 】

実施例 5 4 3

5 - ( 4 - { 2 - [ (アミノカルボニル)アミノ]エトキシ } フェニル ) - N - エチル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

mp.146.3-146.7

MS (ESI+) : m/z 439 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.09 - 1.23 ( 3H, m), 2.98, 3.28 ( 3H, s), 3.28 - 3.37 ( 2H, m), 3.40 - 3.53, 3.63 - 3.77 ( 2H, m), 3.87 ( 3H, s), 3.92 - 3.98 ( 2H, m), 5.52 ( 2H, s), 6.15 ( 1H, t, J = 5.5Hz ), 6.82, 6.85 ( 1H, s), 6.90 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.60 - 7.73 ( 1H, m), 8.14 - 8.16 ( 1H, m)

20

【 1 0 6 5 】

実施例 5 4 4

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp.130-132

MS (ESI+) : m/z 451 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 3.27 - 3.33 ( 2H, m), 3.76 ( 3H, s), 3.90 - 3.96 ( 2H, m), 4.81 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 4.90 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 5.52 ( 2H, s), 6.14 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.21 ( 1H, s), 6.89 - 6.98 ( 4H, m), 7.12 - 7.18 ( 4H, m)

30

【 1 0 6 6 】

実施例 5 4 5

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2, 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp. 138.6-139.1

MS (ESI+) : m/z 432 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 3.27 - 3.36 ( 2H, m), 3.76 ( 3H, s), 3.90 - 3.96 ( 2H, m), 4.44 ( 2H, dt, J = 3.5, 14.9Hz ), 5.52 ( 2H, s), 6.11 - 6.17 ( 1H, m), 6.15 ( 1H, s), 6.41 ( 1H, tt, J = 3.5, 54.6Hz ), 6.91 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.9Hz )

40

【 1 0 6 7 】

実施例 5 4 6

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp. 134.8-134.9

MS (ESI+) : m/z 452 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, ): 3.24 - 3.39 ( 2H, m), 3.85 ( 3H, s), 3.91 - 3.98 ( 2H, m), 4.

50

83 ( 1H, d, J = 9Hz ), 4.92 ( 1H, d, J = 9Hz ), 5.52 ( 2H, s ), 6.15 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.27 ( 1H, s ), 6.87 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.18 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.61 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.04 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 6 8 】

実施例 5 4 7

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2, 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp.146.9-147.3

MS (ESI+) : m/z 434 (M+H)

10

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 3.23 - 3.40 ( 2H, m ), 3.85 ( 3H, s ), 3.91 - 3.97 ( 2H, m ), 4.45 ( 2H, dt, J = 3.5, 14.9Hz ), 5.52 ( 2H, s ), 6.15 ( 1H, t, J = 5.7Hz ), 6.21 ( 1H, s ), 6.42 ( 1H, tt, J = 3.5, 54.6Hz ), 6.86 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.60 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz ), 8.03 ( 1H, d, J = 2.8Hz )

【 1 0 6 9 】

実施例 5 4 8

5 - ( 4 - { [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - N - エチル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

mp.184.7-185.1

20

MS (ESI+) : m/z 408 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.09 - 1.22 ( 3H, m ), 2.98, 3.29 ( 3H, s ), 3.41 - 3.78 ( 2H, m ), 3.78 ( 3H, s ), 4.16 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.54 ( 2H, s ), 6.44 ( 1H, t, J = 6Hz ), 6.84, 6.86 ( 1H, s ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.2 - 7.27 ( 6H, m )

【 1 0 7 0 】

実施例 5 4 9

N - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 365 (M+H)

30

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.27 ( 6H, d, J = 7.0Hz ), 2.95 ( 1H, m ), 3.76 ( 3H, s ), 4.15 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.53 ( 2H, s ), 6.42 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.44 ( 1H, s ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.11 - 7.22 ( 6H, m )

【 1 0 7 1 】

実施例 5 5 0

N - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

mp.178.9-178.9

MS (ESI+) : m/z 435 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.47 - 1.70 ( 6H, m ), 3.55 - 3.66 ( 2H, m ), 3.78 - 3.89 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 4.17 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.55 ( 2H, s ), 6.45 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.86 ( 1H, s ), 6.91 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.24 ( 4H, s ), 7.70 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

40

【 1 0 7 2 】

実施例 5 5 1

5 - ( 4 - { [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - N - エチル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

mp.172.6-172.8

MS (ESI+) : m/z 409 (M+H)

50

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSOd6): 1.13 , 1.19 ( 3H, t, J = 7.0Hz ), 2.98, 3.29 ( 3H, s), 3.48, 3.72 ( 2H, q, J = 7.0Hz ), 3.87 ( 3H, s), 4.18 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.55 ( 2H, s), 4.45 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.87 - 6.93 ( 2H, m), 7.24 ( 4H, s), 7.67 - 7.73 ( 1H, m), 8.14 - 8.16 ( 1H, m)

【 1 0 7 3 】

実施例 5 5 2

N - { 4 - [ 3 - イソプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

mp.139-144

MS (ESI+) : m/z 366 (M+H)

10

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd6): 1.27 ( 6H, d, J = 7.0Hz ), 2.97 ( 1H, m), 3.85 ( 3H, s), 4.17 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.53 ( 2H, s), 6.43 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.50 ( 1H, s), 6.86 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.15 - 7.26 ( 4H, m), 7.62 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 7 4 】

実施例 5 5 3

N - { 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

mp.157.0-157.3

MS (ESI+) : m/z 394 (M+H)

20

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd6): 1.16 ( 6H, d, J = 6.8Hz ), 3.68 ( 1H, m), 3.88 ( 3H, s), 4.17 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.54 ( 2H, s), 6.45 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.93 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.06 ( 1H, s), 7.25 ( 4H, s), 7.76 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.18 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 7 5 】

実施例 5 5 4

N - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

mp.206.0-260.9

MS (ESI+) : m/z 353 (M+H)

30

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd6): 3.76 ( 3H, s), 3.84 ( 3H, s), 4.15 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.53 ( 2H, s), 6.09 ( 1H, s), 6.42 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.93 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.12 - 7.23 ( 6H, m)

【 1 0 7 6 】

実施例 5 5 5

N - { 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

固体

MS (ESI+) : m/z 381 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd6): 1.31 ( 6H, d, J = 6.1Hz ), 3.76 ( 3H, s), 4.15 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 4.76 ( 1H, m), 5.53 ( 2H, s), 6.04 ( 1H, s), 6.43 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.92 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.10 - 7.22 ( 6H, m)

40

【 1 0 7 7 】

実施例 5 5 6

N - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

mp.125.5-126.2

Mass (ESI+) : 357 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSOd6): 3.78 ( 3H, s), 4.15 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 5.54 ( 2H, s), 6.43 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 6.73 ( 1H, s), 6.97 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.14 - 7.

50

24 ( 6H, m)

【 1 0 7 8 】

実施例 5 5 7

N - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } 尿素

mp. 111-115

Mass (ESI+) : 358 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 3.87 ( 3H, s ), 4.17 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 5.54 ( 2H, s ), 6.44 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.79 ( 1H, s ), 6.89 ( 1H, d, J = .8Hz ), 7.23 ( 4H, s ), 7.69 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.11 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

10

【 1 0 7 9 】

実施例 5 5 8

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 367 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.02 ( 3H, s ), 3.32 - 3.36 ( 2H, m ), 3.74 ( 3H, s ), 3.92 - 3.96 ( 2H, m ), 5.51 ( 2H, s ), 6.15 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.89 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.08 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.09 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.55 ( 1H, s )

20

【 1 0 8 0 】

実施例 5 5 9

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

粉末

MS (ESI+) : m/z 368 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.03 ( 3H, s ), 3.31 - 3.36 ( 2H, m ), 3.83 ( 3H, s ), 3.94 - 3.98 ( 2H, m ), 5.51 ( 2H, s ), 6.15 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.82 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.97 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.53 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.62 ( 1H, s ), 7.98 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

30

【 1 0 8 1 】

実施例 5 6 0

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素

mp. 141.2-142.2

MS (ESI+) : m/z 399 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.50 ( 3H, s ), 3.27 - 3.36 ( 2H, m ), 3.77 ( 3H, s ), 3.90 - 3.96 ( 2H, m ), 5.52 ( 2H, s ), 6.14 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.56 ( 1H, s ), 6.91 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.8Hz )

40

【 1 0 8 2 】

実施例 5 6 1

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ) 尿素

mp. 205-206

MS (ESI+) : m/z 406 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.64 - 2.72 ( 2H, m ), 3.13 - 3.24 ( 2H, m ), 3.88 ( 3H, s ), 5.42 ( 2H, s ), 5.95 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.92 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.17 ( 1H, s ), 7.24 ( 4H, s ), 7.75 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.9Hz ), 8.19 ( 1H, d, J = 2.8Hz )

【 1 0 8 3 】

50



## 実施例 5 6 2

5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エチル } フェニル ) - N - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド油

MS (ESI+) : m/z 243 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.75 - 2.82 ( 2H, m ), 3.34 - 3.45 ( 2H, m ), 3.51 ( 3H, s ), 3.82 ( 3H, s ), 3.83 ( 3H, s ), 4.46 ( 2H, s ), 4.92 ( 1H, t, J = 5.5Hz ), 6.84 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.92 ( 1H, s ), 7.11 ( 4H, s ), 7.15 ( 2H, d, J = 9.0Hz )

【 1 0 8 4 】

## 実施例 5 6 3

5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] エチル } フェニル ) - N - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド油

MS (ESI+) : m/z 425 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.78 - 2.86 ( 2H, m ), 3.39 - 3.49 ( 2H, m ), 3.49 ( 3H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 3.94 ( 3H, s ), 4.39 ( 2H, s ), 4.70 ( 1H, t, J = 5.8Hz ), 6.75 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.80 ( 1H, s ), 7.12 - 7.23 ( 4H, m ), 7.56 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.05 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 8 5 】

## 実施例 5 6 4

N - [ 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N', N' - ジメチル尿素 1.43 g と DMF 10 ml との溶液に、60%水素化ナトリウム含有鉱油分散液 93.1 mg を氷浴冷却下に一度に添加した。反応混合物を外気温で1時間攪拌した。MeI 688 mg を加え、反応混合物を外気温で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルとH<sub>2</sub>Oに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt - n - ヘキサン = 75%、80%を溶出液として精製し、N - [ 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] - N, N', N' - トリメチル尿素 1.45 g を油として得た。

Mass (ESI+) : 457 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.79(6H, s), 3.12(3H, s), 3.77(3H, s), 5.09(2H, s), 6.25(1H, s), 6.91-7.00(4H, m), 7.14-7.19(4H, m), 7.32-7.46(5H, m)

【 1 0 8 6 】

## 実施例 5 6 5

アセトニトリル 2 ml 中、N - ( 2 - { 4 - [ 3 - アミノ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 111 mg、塩化リチウム 64 mg および塩化第二銅 81.2 mg の混合物を外気温で10分間攪拌した。この混合物に亜硝酸イソアミル 62.3 mg を加え、混合物を外気温で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、H<sub>2</sub>Oおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、MeOH / CHCl<sub>3</sub> = 10%で展開して精製した。分離したシリカゲルを10% MeOH / CHCl<sub>3</sub>で抽出し、溶媒を減圧蒸発させた。残渣をAcOEt / IPEから結晶化し、N - ( 2 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) 尿素 31.1 mg を白色粉末として得た。

mp. 140-142

Mass (ESI+) : 386 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 3.27-3.34(2H, m), 3.77(3H, s), 3.93(2H, t, J=5.5 Hz

10

20

30

40

50

), 5.52(2H, s), 6.15(1H, t, J=5.7 Hz), 6.68(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.97(2H, d, J=9.0 Hz), 7.15(2H, d, J=9.0 Hz), 7.20(2H, d, J=9.0 Hz)

【 1 0 8 7 】

実施例 5 6 6

T H F ( 3 m l ) 中、 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 2 1 5 . 6 m g )、 N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 3 5 2 m g ) およびトリフェニルホスフィン ( 2 8 6 m g ) からなる懸濁溶液に、アゾジカルボン酸ジエチル ( 0 . 1 7 m l ) を滴下した。混合物を外気温で 7 時間撹拌した。トリフェニルホスフィン ( 1 9 . 1 m g ) とアゾジカルボン酸ジエチル ( 1 1 . 5 μ l ) を加え、混合物を外気温で一晩撹拌した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 3 0 % を溶出液として精製し、( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 3 1 9 m g ) を油として得た。

10

Mass (ESI+) : 440 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.45(9H, s), 3.47-3.56(2H, m), 3.80(3H, s), 3.96-4.03(2H, m), 3.97(3H, s), 4.96(1H, brs), 5.87(1H, s), 6.79(2H, d, J=8.8 Hz), 6.82(2H, d, J=8.9 Hz), 7.09-7.20(4H, m)

【 1 0 8 8 】

以下の化合物は実施例 5 6 6 と同様の方法で取得した。

20

実施例 5 6 7

( 2 - { 4 - [ 3 - イソプトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

白色粉末

Mass (ESI+) : 482 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.03(6H, d, J=6.7 Hz), 1.45(9H, s), 2.11(1H, m), 3.48-3.57(2H, m), 3.79(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.97(1H, br), 5.88(1H, s), 6.79(2H, d, J=8.7 Hz), 6.82(2H, d, J=8.9 Hz), 7.09-7.19(4H, m)

【 1 0 8 9 】

実施例 5 6 8

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

固体

Mass (ESI+) : 484 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 3.22-3.32(2H, m), 3.31(3H, s), 3.62-3.67(2H, m), 3.75(3H, s), 3.91-3.97(2H, m), 4.21-4.27(2H, m), 6.04(1H, s), 6.86-6.99(5H, m), 7.10-7.15(4H, m)

【 1 0 9 0 】

実施例 5 6 9

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

油

Mass (ESI+) : 498 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.09-1.21(3H, overlapping), 1.37(9H, s), 3.25-3.34(2H, m), 3.66-3.71(2H, m), 3.75(3H, s), 3.90-4.15(4H, m), 4.21-4.26(2H, m), 6.06(1H, s), 6.86-6.96(4H, m), 7.01(1H, m), 7.12(4H, d, J=8.9 Hz)

【 1 0 9 1 】

実施例 5 7 0

( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

50

粉末

MS (ESI+) : m/z 441 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.45(9H, s), 3.48-3.57(2H, m), 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 3.98-4.03(2H, m), 4.99(1H, br), 5.90(1H, s), 6.70(1H, d, J=8.5 Hz), 6.82(2H, d, J=8.9 Hz), 7.14(2H, d, J=8.9 Hz), 7.52(1H, dd, J=2.5,8.5 Hz), 8.03(1H, d, J=2.5 Hz)

【 1 0 9 2 】

実施例 5 7 1

( 2 - { 4 - [ 3 - エトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

10

白色粉末

MS (ESI+) : m/z 455 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.33(3H, t, J=7.0 Hz), 1.37(9H, s), 3.22-3.33(2H, m), 3.84(3H, s), 3.92-3.98(2H, m), 4.19(2H, q), 6.08(1H, s), 6.85(1H, d, J=8.8 Hz), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 7.02(1H, t, J=5.5 Hz), 7.16(2H, d, J=8.8 Hz), 7.58(1H, dd, J=2.7,8.8 Hz), 7.99(1H, d, J=2.7 Hz)

【 1 0 9 3 】

実施例 5 7 2

[ 2 - ( 4 - { 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - [ 4 - ( メチルチオ ) フェニル ] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル } フェノキシ ) エチル ] カルバミン酸 tert - ブチル

20

MASS (ESI+): m/z = 498.2 (M+Na).

1HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s ), 2.49 ( 3H, s ), 3.54 ( 2H, q, J = 5.1Hz ), 4.02 ( 2H, t, J = 5.1Hz ), 4.98 ( 1H, b.s ), 6.66 ( 1H, s ), 6.76 ( 1H, t, J = 5.1Hz ), 6.84 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.2 ( 4H, s ).

【 1 0 9 4 】

実施例 5 7 3

( 2 - { 4 - [ 3 - シクロプロピル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

油

MS (ESI+) : m/z 451 (M+H)

30

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.77 - 0.86 ( 2H, m ), 0.93 - 1.04 ( 2H, m ), 1.45 ( 9H, s ), 1.96 - 2.09 ( 1H, m ), 3.48 - 3.57 ( 2H, m ), 3.92 ( 3H, s ), 3.97 - 4.03 ( 2H, m ), 4.97 ( 1H, brs ), 6.10 ( 1H, s ), 6.71 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.81 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.11 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.53 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.03 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 9 5 】

実施例 5 7 4

( 2 - { 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

油

40

MS (ESI+) : m/z 494 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s ), 1.5 - 1.99 ( 8H, m ), 3.48 - 3.57 ( 2H, m ), 3.91 ( 3H, s ), 3.98 - 4.04 ( 2H, m ), 4.92 - 5.05 ( 2H, m ), 5.88 ( 1H, s ), 6.69 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.82 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.52 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 9 6 】

実施例 5 7 5

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル

油

50

MS (ESI+) : m/z 508 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s), 3.48 - 3.57 ( 2H, m), 3.81 ( 3H, s), 3.97 - 4.03 ( 2H, m), 4.62 ( 1H, d, J = 8.5Hz ), 4.70 ( 1H, d, J = 8.5Hz ), 4.95 ( 1H, brs), 5.95 ( 1H, s), 6.77 - 6.86 ( 4H, m), 7.08 - 7.18 ( 4H, m)

【 1 0 9 7 】

実施例 5 7 6

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル  
油

MS (ESI+) : m/z 490 (M+H)

10

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s), 3.48 - 3.57 ( 2H, m), 3.80 ( 3H, s), 3.97 - 4.03 ( 2H, m), 4.46 ( 2H, dt, J = 4.3, 13.4Hz), 4.96 ( 1H, brs), 5.91 ( 1H, s ), 6.17 ( 1H, tt, J = 4.3, 55.5Hz ), 6.77 - 6.88 ( 4H, m), 7.09 - 7.18 ( 4H, m)

【 1 0 9 8 】

実施例 5 7 7

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル  
油

MS (ESI+) : m/z 509 (M+H)

20

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s), 3.48 - 3.57 ( 2H, m), 3.92 ( 3H, s), 3.98 - 4.04 ( 2H, m), 4.61 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 4.70 ( 1H, d, J = 8.4Hz ), 4.96 ( 1H, brs), 5.97 ( 1H, s), 6.71 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.83 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.48 (1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 0 9 9 】

実施例 5 7 8

( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル  
固体

MS (ESI+) : m/z 513 (M+Na)

30

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s), 3.48 - 3.57 (2H, m), 3.92 ( 3H, s), 3.98 - 4.04 ( 2H, m), 4.46 ( 2H, dt, J = 4.2, 13.4Hz), 4.96 (1H, brs), 5.94 ( 1H, s), 6.16 ( 1H, tt, J = 4.2, 55.5Hz ), 6.71 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.83 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.48 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.02 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 0 0 】

実施例 5 7 9

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル  
油

40

MS (ESI+) : m/z 424 (M+H)

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.37(9H, s), 2.01(3H, s), 3.23-3.33(2H, m), 3.74(3H, s), 3.92-3.98(2H, m), 6.86-6.95(4H, m), 7.05-7.12(4H, m), 7.55(1H, s)

【 1 1 0 1 】

実施例 5 8 0

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル  
油

MS (ESI+) : m/z 425 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 ( 9H, s), 2.09 ( 3H, s), 3.52 - 3.57 ( 2H, m), 3.91

50

( 3H, s), 4.01 - 4.04 ( 2H, m), 4.98 ( 1H, brs), 6.68 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.87 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.08 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.48 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.58 ( 1H, s), 8.00 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 0 2 】

実施例 5 8 1

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( メチルチオ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル油

Mass (ESI+) : m/z 456 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 1.45 ( 9H, s ), 2.58 ( 3H, s ), 3.48 - 3.57 ( 2H, m ), 3.81 ( 3H, s ), 3.97 - 4.03 ( 2H, m ), 4.96 ( 1H, m ), 6.36 ( 1H, s ), 6.77 - 6.86 ( 4H, m ), 7.12 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.2 ( 2H, d, J = 9.0Hz )

【 1 1 0 3 】

実施例 5 8 2

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 ml ) 中、( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) アミン塩酸塩 ( 150 mg ) およびトリエチルアミン ( 121 mg ) の溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ( 113 mg ) を加えた。混合物を外気温で 2 時間攪拌した。追加のトリエチルアミン ( 92 mg ) を加え、外気温での攪拌を 4 時間続けた。混合物を減圧濃縮した。残渣を AcOEt および 1 M HCl に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 50 % を溶出液として精製し、1, 1, 1 - トリフルオロ - N - ( 2 - { 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) メタンスルホンアミド ( 109 mg ) を油として得た。

IR (neat) : 2960, 1612, 1522cm<sup>-1</sup>

Mass (ESI+) : 472 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.60-3.73(2H, m), 3.80(3H, s), 3.97(3H, s), 4.06-4.12(2H, m), 5.45(1H, brs), 5.89(1H, s), 6.70-6.87(4H, m), 7.15(2H, d, J=8.9 Hz), 7.17(2H, d, J=9.0 Hz)

【 1 1 0 4 】

実施例 5 8 3

DMSO 20 ml 中、5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール 2.0 g および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2.23 g との懸濁液に、硫酸ジエチル 1.24 g を加えた。外気温で 2 時間攪拌した後、28 % 水酸化アンモニウム水溶液と氷を加えて反応停止させた。混合物を AcOEt および H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を H<sub>2</sub>O および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 40 % を溶出液として精製し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残留固体を IPE から再結晶し、5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - エトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール 1.44 g を粉末として得た。

Mass (ESI+) : 401(M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.32(3H, t, J=7.0 Hz), 3.76(3H, s), 4.17(2H, q, J=7.0 Hz), 5.08(2H, s), 6.03(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.97(2H, d, J=8.8 Hz), 7.09-7.16(4H, m), 7.32-7.46(5H, m)

【 1 1 0 5 】

以下の化合物は実施例 5 8 3 と同様の方法で取得した。

実施例 5 8 4

5 - { 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メトキシピリジン

10

20

30

40

50

油 ; MS (ESI+) : m/z 402 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.43(3H, t, J=7.1 Hz), 3.92(3H, s), 4.28(2H, q, J=7.1 Hz), 5.05(2H, s), 5.90(1H, s), 6.70(1H, d, J=8.7 Hz), 6.91(2H, d, J=8.8 Hz), 7.14(2H, d, J=8.8 Hz), 7.35-7.43(5H, m), 7.51(1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 8.04(1H, d, J=2.6 Hz)

【 1 1 0 6 】

実施例 5 8 5

4 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノール (515.5 mg) と DMF (5 ml) との溶液に、60%水素化ナトリウム含有鉍油分散液 (79.7 mg) を 3 で添加した。混合物を外気温で 40 分間攪拌した。反応混合物に、(2 - プロモエチル)カルバミン酸 tert - ブチル (558 mg) と DMF (2 ml) との溶液を加えた。混合物を 60 で 24 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、AcOEt で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を AcOEt から結晶化し、集めて IPE で洗い、第一収量の (2 - {4 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)カルバミン酸 tert - ブチル (344 mg) を白色粉末として得た。母液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / CHCl<sub>3</sub> = 10% を溶出液として精製し、第二収量の (2 - {4 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)カルバミン酸 tert - ブチル (218 mg) を粉末として得た。

Mass (ESI+) : 454 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.42(3H, t, J=7.1 Hz), 1.45(9H, s), 3.48-3.57(2H, m), 3.80(3H, s), 3.97-4.03(2H, m), 4.29(2H, q, J=7.1 Hz), 5.87(1H, s), 6.79(2H, d, J=9.0 Hz), 6.82(2H, d, J=8.9 Hz), 7.00-7.19(4H, m)

【 1 1 0 7 】

実施例 5 8 6

5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール (1.5 g)、1 - プロモ - 2 - メチルプロパン (2.76 g)、無水炭酸カリウム (1.67 g) および DMF (10 ml) からなる懸濁液を 100 で 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、AcOEt で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 30% を溶出液として精製し、5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - イソプトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール (1.64 g) を固体として得た。

粉末

Mass (ESI+) : 429 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.03(6H, d, J=6.6 Hz), 2.11(1H, m), 3.80(3H, s), 3.99(2H, d, J=6.6 Hz), 5.04(2H, s), 5.88(1H, s), 6.82(2H, d, J=9.0 Hz), 6.88(2H, d, J=8.8 Hz), 7.11-7.20(4H, m), 7.35-7.43(5H, m)

【 1 1 0 8 】

以下の化合物は実施例 5 8 6 と同様の方法で取得した。

実施例 5 8 7

5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール

粉末

Mass (ESI+) : 431 (M+H)+

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.46(3H, s), 3.73-3.80(2H, m), 3.79(3H, s), 4.39-4.44(2H, m), 5.04(2H, s), 5.91(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.9 Hz), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.20(4H, m), 7.34-7.42(5H, m)

【 1 1 0 9 】

10

20

30

40

50

## 実施例 5 8 8

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール  
油

Mass (ESI+) : 445 (M+H)+

400MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 1.25(3H, t, J=7.0 Hz), 3.61(2H, q, J=7.0 Hz), 3.79-3.82(2H, m), 3.80(3H, s), 4.39-4.42(2H, m), 5.04(2H, s), 5.91(1H, s), 6.82(2H, d, J=8.9 Hz), 6.88(2H, d, J=8.7 Hz), 7.12(2H, d, J=8.7 Hz), 7.17(2H, d, J=8.9 Hz), 7.36-7.41(5H, m)

【 1 1 1 0 】

10

## 実施例 5 8 9

2 - { [ 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ] オキシ } - N , N - ジメチルアセトアミド  
粉末

Mass (ESI+) : 458 (M+H)+

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.84(3H, s), 2.97(3H, s), 3.76(3H, s), 4.87(2H, s), 5.09(2H, s), 6.08(1H, s), 6.92(2H, d, J=9.0 Hz), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.09-7.17(4H, m), 7.34-7.43(5H, m)

【 1 1 1 1 】

20

## 実施例 5 9 0

5 - [ 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - (シクロペンチルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 2 - メトキシピリジン  
固体

MS (ESI+) : m/z 442 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 - 1.98 ( 8H, m ), 3.92 ( 3H, s ), 4.98 - 5.05 ( 1H, m ), 5.05 ( 2H, s ), 5.88 ( 1H, s ), 6.69 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 6.91 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.35 - 7.43 ( 5H, m ), 7.52 ( 1H, dd, J = 2.7 , 8.7Hz ), 8.04 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 1 2 】

30

## 実施例 5 9 1

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール  
油

MS (ESI+) : m/z 455 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.76 ( 3H, s ), 4.81 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 4.90 ( 1H, d, J = 9.0Hz ), 5.09 ( 2H, s ), 6.21 ( 1H, s ), 6.91 - 7.01 ( 4H, m ), 7.13 - 7.19 ( 4H, m ), 7.34 - 7.46 ( 5H, m )

【 1 1 1 3 】

## 実施例 5 9 2

5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - ( 2 , 2 - ジフルオロエトキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール  
油

MS (ESI+) : m/z 437 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.80 ( 3H, s ), 4.46 ( 2H, dt, J = 4.2 , 13.5Hz ), 5.04 ( 2 H, s ), 5.91 ( 1H, s ), 6.17 ( 1H, tt, J = 4.2, 55.5Hz ), 6.81 - 6.91 ( 4H, m ), 7.10 - 7.19 ( 4H, m ), 7.34 - 7.43 ( 5H, m )

【 1 1 1 4 】

## 実施例 5 9 3

5 - [ 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル ] - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] - 2 - メトキシピリジン

50

油

Mass (ESI+) : 456 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.93 (3H, s), 4.61 (1H, d, J = 8.4Hz), 4.69 (1H, d, J = 8.4Hz), 5.05 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 9Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.9Hz), 7.36 - 7.43 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.7, 9Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.7Hz)

【1115】

実施例 594

5 - [5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - (2,2 - ジフルオロエトキシ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メトキシピリジン

10

油

MS (ESI+) : m/z 438 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.93 (3H, s), 4.46 (2H, dt, J = 4.2, 13.3Hz), 5.05 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.16 (1H, tt, J = 4.2, 55.4Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.35 - 7.43 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8Hz)

【1116】

実施例 595

5 - [5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メトキシピリジン (800 mg)、炭酸ジメチル (0.9 ml)、炭酸カリウム (888 mg) および DMF (8 ml) からなる懸濁液を 120 で 5 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、AcOEt で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 30% を溶出液として精製し、5 - [5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - メトキシ - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メトキシピリジン (1.069 g) を固体として得た。

20

粉末

MS (ESI+) : m/z 388 (M+H)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d) : 3.92(3H, s), 3.97(3H, s), 5.05(2H, s), 5.90(1H, s), 6.71(1H, d, J=8.7 Hz), 6.91(2H, d, J=8.9 Hz), 7.14(2H, d, J=8.9 Hz), 7.35-7.43(5H, m), 7.52(1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 8.05(1H, d, J=2.6 Hz)

30

【1117】

実施例 596

AcOH (5 ml) と H<sub>2</sub>O (0.5 ml) 中、4,4,4 - トリフルオロ - 1 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニル] - 1,3 - ブタンジオン (670 mg) および (4 - ニトロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (439 mg) からなる溶液を外気温で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣を AcOEt および 1M HCl に分配した。有機層を 1M HCl で 2 回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 3 回、および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 10% および 15% を溶出液として精製し、酢酸 2 - {4 - [1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル (501 mg) を油として得た。

40

MS (ESI+) : m/z 420(M+H)+, 442(M+Na)+

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 1.96(3H, s), 2.91(2H, t, J=6.8 Hz), 4.22(2H, t, J=6.8 Hz), 7.22-7.37(5H, m), 7.61(2H, d, J=9.0 Hz), 8.30(2H, d, J=9.0 Hz)

【1118】

以下の化合物は実施例 596 と同様の方法で取得した。

実施例 597

5 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール

50



MASS (ESI+):  $m/z = 439.1 (M+1), 461.2 (M+Na)$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.15 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.8 (2H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J = 8.9\text{Hz}$ ), 7.342 - 7.44 (5H, m)。

【1119】

実施例 598

酢酸 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル

MASS (ESI+):  $m/z = 346.1 (M-\text{Ac}+2), 388.1 (M+1)$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.04 (3H, s), 2.94 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 4.28 (2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, s), 6.77 (1H, t,  $J = 55\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J = 3.9, 8.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J = 3.9\text{Hz}$ )。 10

【1120】

実施例 599

塩化アンモニウム 58.8 mg と H<sub>2</sub>O 0.5 ml からなる溶液に、鉄粉 368 mg および EtOH 2 ml を加えた。反応混合物を油浴上で加温し、酢酸 2 - { 4 - [ 1 - (4 - ニトロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル 460.7 mg および EtOH 3 ml からなる溶液を加えた。3 時間還流した後、反応混合物を外気温に冷却し、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮した。残渣を AcOEt に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を IPE から再結晶し、酢酸 2 - { 4 - [ 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル 182.3 mg を粉末として得た。 20

MS (ESI+):  $m/z 390 (M+H)^+$

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.96(3H, s), 2.87(2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.20(2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 5.46(2H, s), 6.54(2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.95(2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07(1H, s), 7.18-7.28(4H, m)

【1121】

実施例 600

酢酸 2 - { 4 - [ 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル 165.6 mg、2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン 112 mg および AcOH 3 ml からなる混合物を 50 で 3 時間攪拌した。2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン 0.22 ml を加え、混合物を 50 で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィにより、AcOEt / n - ヘキサン = 20% で展開して精製した。分離したシリカゲルを 10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させ、酢酸 2 - { 4 - [ 1 - (4 - (1 H - ピロール - 1 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル 136.1 mg を油として得た。 40

MS (ESI+):  $m/z 440 (M+H)^+$

200MHz <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1.95(3H, s), 2.88(2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.20(2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.29(2H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.18(1H, s), 7.23-7.32(4H, m), 7.39-7.47(4H, m), 7.69(2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

【1122】

実施例 601

酢酸 2 - { 4 - [ 1 - (4 - (1 H - ピロール - 1 - イル) フェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル (128 mg)、THF (1.5 ml) および MeOH (0.3 ml) からなる溶液に、氷浴冷却下に 1 M Na 50

OH (436  $\mu$ l)を加えた。混合物を0 ないし外気温で2時間攪拌した。混合物を1 M HCl (436  $\mu$ l)で中和し、AcOEtおよびH<sub>2</sub>Oに分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=50%で展開し、精製した。分離したシリカゲルを10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>で抽出し、溶媒を減圧蒸発させて、2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - ( 1 H - ピロール - 1 - イル ) フェニル ] - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エタノール ( 96.5 mg ) を無定形粉末として得た。

IR (KBr) : 3404, 2924, 2883, 1612, 1522cm<sup>-1</sup>

MS (ESI+) : m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>

200MHz 1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, d) : 2.67-2.75(2H, m), 3.55-3.65(2H, m), 4.64(1H, t, J=5.1 Hz), 6.30(2H, t, J=2.0 Hz), 7.16(1H, s), 7.19-7.28(4H, m), 7.40-7.48(4H, m), 7.70(2H, d, J=8.9 Hz)

【 1 1 2 3 】

実施例 6 0 2

THF (10 ml)、MeOH (5 ml)および1 M HCl (2.9 ml)中、10% Pd-C (50% 湿潤、100 mg)および5 - (4 - シアノフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (1 g)の混合物を、1気圧のH<sub>2</sub>下に外気温で6.5時間水素化した。触媒をセライトパッドで濾去し、パッドをMeOHで洗浄した。濾液と併合した洗浄液を減圧濃縮した。残渣をEtOHに溶解し、減圧濃縮した。残渣をAcOEtから結晶化し、5 - [ 4 - (アミノメチル)フェニル ] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル塩酸塩 (98.4 mg)を粉末として得た。

MS (ESI+) : m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>

1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32(3H, t, J=7.1 Hz), 3.80(3H, s), 4.01(2H, s), 4.33(2H, q, J=7.1 Hz), 7.00(2H, d, J=9.0 Hz), 7.14(1H, s), 7.28(2H, d, J=9.0 Hz), 7.31(2H, d, J=8.3 Hz), 7.47(2H, d, J=8.3 Hz), 8.30(2H, brs)

【 1 1 2 4 】

以下の化合物は実施例 6 0 2 と同様の方法で取得した。

実施例 6 0 3

5 - [ 4 - (アミノメチル)フェニル ] - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル・二塩酸塩  
粉末

MS (ESI+) : m/z 353 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub>): 1.32 ( 3H, t, J = 7.1Hz ), 3.88 ( 3H, s ), 3.97 - 4.06 ( 2H, m ), 4.34 ( 2H, q, J = 7.1Hz ), 6.94 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 7.17 ( 1H, s ), 7.35 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.51 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.78 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz ), 8.15 ( 1H, d, J = 2.7Hz ), 8.47 ( 2H, brs )

【 1 1 2 5 】

実施例 6 0 4

{ 4 - [ 3 - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン塩酸塩  
油

MS (ESI+) : m/z 310 (M+H)

1HNMR ( 200MHz, DMSOd<sub>6</sub>): 3.76 ( 3H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 3.91 - 4.26 ( 2H, m ), 6.16 ( 1H, s ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.26 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.45 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 8.41 ( 2H, brs )

【 1 1 2 6 】

実施例 6 0 5

{ 4 - [ 3 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5

10

20

30

40

50

- イル ] ベンジル } アミン 塩酸塩  
粉末

MS (ESI+) : m/z 338 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.32 ( 6H, d, J = 6.2Hz ), 3.76 ( 3H, s ), 4.00 ( 2H, s ), 4.77 ( 1H, m ), 6.11 ( 1H, s ), 6.93 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.9 Hz ), 7.25 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.44 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 8.31 ( 2H, brs)

【 1 1 2 7 】

実施例 6 0 6

5 - [ 4 - (アミノメチル)フェニル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル塩酸塩 ( 9 6 0 m g ) と C H 2 C l 2 ( 9 m l ) との懸濁液に、E t 3 N ( 3 2 6 m g )、次いで二炭酸ジ - tert - ブチル ( 5 9 4 m g ) と C H 2 C l 2 ( 3 m l ) との溶液を順次添加した。外気温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと 1 M H C l に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を A c O E t / n - ヘキサンから再結晶して、5 - ( 4 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 1 . 0 4 5 g ) を粉末として得た。

10

MS (ESI+) : m/z 452 (M+H)+

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.31(3H, t, J=7.1 Hz), 1.38(9H, s), 3.79(3H, s), 4.11(2H, d, J=6.2 Hz), 4.32(2H, q, J=7.1 Hz), 6.99(2H, d, J=8.9 Hz), 7.07(1H, s), 7.20(4H, s), 7.26(2H, d, J=8.9 Hz), 7.40(1H, t, J=6.2 Hz)

20

【 1 1 2 8 】

以下の化合物は実施例 6 0 6 と同様の方法で取得した。

実施例 6 0 7

5 - ( 4 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

粉末

Mass (ESI+) : m/z 453 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.32 ( 3H, t, J = 7.1Hz ), 1.38 ( 9H, s ), 3.88 ( 3H, s ), 4.12 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 4.33 ( 2H, q, J = 7.1Hz ), 6.92 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.10 ( 1H, s ), 7.19 - 7.28 ( 4H, m ), 7.41 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 7.74 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

30

【 1 1 2 9 】

実施例 6 0 8

ホルムアミド 5 m l 中、5 - ( 4 - { [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] メチル } フェニル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 5 0 0 m g ) およびナトリウムメトキシド ( 2 3 9 m g ) の混合物を 7 0 で 2 時間攪拌した。混合物を外気温に冷却し、A c O E t と食塩水に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、{ 4 - [ 3 - (アミノカルボニル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 5 1 2 m g ) を油として得た。

40

MS (ESI+) : m/z 423 (M+H)+

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.38(9H, s), 3.78(3H, s), 4.11(2H, d, J=6.1 Hz), 6.93(1H, s), 6.98(2H, d, J=8.9 Hz), 7.19-7.43(8H, m), 7.64(1H, brs)

【 1 1 3 0 】

実施例 6 0 9

氷浴冷却下、D M F ( 2 m l ) にオキシ塩化リン ( 0 . 2 2 m l ) を加えた。この溶液に、{ 4 - [ 3 - (アミノカルボニル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 4 9 9 m g ) と D M F ( 3 m l ) の溶液を滴下した。反応混合物を 4 で 1 時間攪拌した。オキシ塩化リン ( 0 . 1 5 m l

50

)を加え、反応混合物を4で1時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=40%で展開して精製した。分離したシリカゲルを10%MeOH/CHCl<sub>3</sub>で抽出し、溶媒を減圧蒸発させて、{4-[3-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンジル}カルバミン酸tert-ブチル(136mg)を油として得た。

MS (ESI+): m/z 427 (M+Na)<sup>+</sup>, (ESI-): m/z 403 (M-H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 1.46(9H, s), 3.83(3H, s), 4.32(2H, d, J=5.9 Hz), 4.75(1H, br), 6.83(1H, s), 6.87(2H, d, J=9.0 Hz), 7.11-7.26(6H, m)

10

【1131】

#### 実施例610

5-[4-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エトキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(5.2g)とEtOH(200ml)との溶液に、室温で濃HCl(20ml)を加えた。2時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcと水に分配した。有機層を分離し、水洗し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(Hex/EtOAc=2:1~1:1)に付し、2.05g(51%)の2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エタノールを結晶として得た。

20

MASS (ESI+): e/z = 415.1 (M+Na)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.15 (3H, s), 1.99 (1H, t, J = 6.2Hz), 2.15 (3H, s), 3.95 - 4.00 (2H, m), 4.08 - 4.10 (2H, m), 6.80 (2H, d, J = 9Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.13 (2H, d, J = 9Hz)。

【1132】

#### 実施例611

4-[1-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール(5.0g)とDMF(20ml)との溶液に、氷冷下(5~20)(ガス)、25分を要してNaH(0.75g)を加え、3で10分間攪拌した。DMF(5ml)中のN-(2-プロモエチル)カルバミン酸tert-ブチル(4.48g)

30

を10分で混合物に加え、60(浴70)で6時間攪拌し、一夜放置した。混合物を水(50ml)とEtOAc(30ml)に注ぎ、分離、EtOAc(10ml)抽出した。有機層を水(25×3)および食塩水(25ml)で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(75ml、15v/w、AcOEt/Hex(2:1~1:1))に付し、蒸発させて、7.0gの(2-{4-[1-[4-(メチルチオ)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)カルバミン酸tert-ブチルを油として得た。

MASS (ESI+): m/z = 516.1 (M+Na)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.49 (3H, s), 3.49 - 3.58 (2H, m), 4.02 (2H, t, J = 10.2Hz), 4.97 (1H, b.s), 6.68 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 17.5Hz), 7.14 (2H, d, J = 17.5Hz), 7.21 (4H, s)。

40

【1133】

以下の化合物は実施例611と同様の方法で取得した。

#### 実施例612

(2-{4-[1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)カルバミン酸tert-ブチル

MASS (ESI+): m/z = 514.2 (M+Na)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (9H, s), 2.15 (3H, s), 3.52-3.56 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.1Hz), 4.99 (1H, b.s), 6.80 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.13 (H, d, J = 9.0Hz)。

50

## 【 1 1 3 4 】

## 実施例 6 1 3

( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル) アミン塩酸塩 ( 7.5 g )、H<sub>2</sub>O ( 150 ml ) および EtOH ( 75 ml ) からなる懸濁液に、NaOCN ( 2.27 g ) を室温で加えた。pH を 1 N HCl で 6.3 に調整した。混合物を pH 6.0 ~ 7.0 の条件下に 5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し、希 NaCl で洗い ( 2 回 )、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ) に付し、蒸発させた。残渣を IPE / EtOH から結晶化した。EtOH / H<sub>2</sub>O ( 50 ml - 50 ml 最終 ) から再結晶し、乾燥して、4.10 g ( 5 4 % ) の N - ( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル) 尿素を得た。

10

MASS (ESI+): m/z = 459.1 (m+Na)

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.05 ( 3H, s ), 3.33 ( 2H, q, J = 5.6Hz ), 3.95 ( 2H, t, J = 5.6Hz ), 5.54 ( 2H, b.s ), 6.16 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.96 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.09 ( 1H, s ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.27 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.32 ( 2H, d, J = 8.7Hz )。

堀場 FT-IR ( ウインドウズ用 Ver. 4.08 ) (cm<sup>-1</sup>): 3399.89, 3197.40, 1650.77, 1614.13, 1554.34, 1475.28, 1459.85, 1442.49, 1232.29, 1160.94, 1126.22, 1087.66, 1049.09, 970.019, 827.312。

20

## 【 1 1 3 5 】

以下の化合物は実施例 6 1 3 と同様の方法で取得した。

## 実施例 6 1 4

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - メトキシフェニル] - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル) 尿素

mp: 150.5-151.1

MASS (ESI+): m/z = 457.2 (m+Na)。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 2.15 ( 3H, s ), 3.6 ( 2H, dt, J = 5, 5.4Hz ), 3.78 ( 3H, s ), 4.04 ( 2H, t, J = 5Hz ), 4.5 ( 2H, b.s ), 5.08 ( 1H, t, J = 5.4Hz ), 6.8 ( 2H, d, J = 9Hz ), 6.86 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.07 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.13 ( 2H, d, J = 9Hz )。

30

## 【 1 1 3 6 】

## 実施例 6 1 5

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル) 尿素

mp: 184.3-184.7

MASS (ESI+): m/z = 441.1 (M+Na)。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.5 ( 3H, s ), 3.33 ( 2H, dt, J = 5.6, 6.3Hz ), 3.95 ( 2H, t, J = 5.6Hz ), 5.53 ( 2H, b.s ), 6.15 ( 1H, t, J = 6.3Hz ), 6.85 ( 1H, s ), 6.95 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.09 ( 1H, t, J = 54.1Hz ), 7.2 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.23 ( 2H, d, J = 8.7Hz ), 7.3 ( 2H, d, J = 8.7Hz )。

40

## 【 1 1 3 7 】

## 実施例 6 1 6

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル) 尿素

mp: 194-196

MASS (ESI+): m/z = 410.2 (M+Na)。

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.68 ( 2H, t, J = 7.3Hz ), 3.19 ( 2H, dt, J = 5.6, 7.3Hz ), 3.88 ( 3H, s ), 5.42 ( 2H, b.s ), 5.95 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.91 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.93 ( 1H, s ), 7.11 ( 1H, t, J = 54.4Hz ), 7.23 ( 4H, s ), 7.7 ( 1H, dd

50

, J = 2.8 ,8.8Hz), 8.15 ( 1H, d, J = 2.8Hz )。

【 1 1 3 8 】

実施例 6 1 7

N - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}尿素

結晶 : mp: 147-149

MASS (ESI+): m/z = 414.1 (M+Na)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.93 ( 3H, s), 4.37 ( 2H, d, J = 6Hz ), 4.52 ( 2H, b.s), 5.08 ( 1H, t, J = 6Hz ), 6.73 ( 1H, s), 6.77 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.18 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.27 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.59 ( 1H, dd, J = 2.7 ,8.8Hz), 8.03 ( 1H, d, J = 2.7Hz )。

10

【 1 1 3 9 】

実施例 6 1 8

N - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}尿素

MASS (ESI+): m/z = 396.1 (m+Na)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.87 ( 3H, s), 4.17 ( 2H, d, J = 6Hz ), 5.55 ( 2H, b.s), 6.45 ( 1H, t, J = 6Hz ), 6.91 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.94 ( 1H, s), 7.11 ( 1H, t, J = 53.2Hz ), 7.27 ( 4H, s), 7.71 ( 1H, dd, J = 2.7 ,8.8Hz), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz )。

20

【 1 1 4 0 】

実施例 6 1 9

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)尿素 ( 2 5 0 m g )、m C P B A ( 3 2 6 m g ) および C H 2 C l 2 ( 1 0 m l ) からなる混合物を 1 8 時間攪拌した。飽和 N a H C O 3 および C H 2 C l 2 を加えた。水層を分離し、抽出した。併合した有機層を飽和 N a H C O 3 で ( 2 回 ) 洗い、乾燥し、蒸発させて粗製産物 2 0 7 m g ( 7 9 . 9 % ) を得た。粗製産物を調製用 T L C でカラムクロマトグラフして 2 0 7 m g ( 8 0 % ) の N - ( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルスルフィニル)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)尿素を無定形物として得た。

30

MASS (ESI+): 475.1 (m+Na)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.79 ( 3H, s), 3.3 - 3.34 ( 2H, m), 3.95 ( 2H, t, J = 5.6Hz ), 5.53 ( 2H, b.s), 6.15 ( 1H, t, J = 5.6Hz ), 6.97 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.16 ( 1H, s), 7.23 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.55 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.77 ( 2H, d, J = 8.6Hz )。

【 1 1 4 1 】

実施例 6 2 0

N - ( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)尿素 ( 2 5 0 m g )、m C P B A ( 3 2 6 m g ) および C H 2 C l 2 ( 1 0 m l ) からなる混合物を 1 8 時間攪拌した。飽和 N a H C O 3 および C H 2 C l 2 を加えた。水層を分離し、抽出した。併合した有機層を飽和 N a H C O 3 で ( 2 回 ) 洗い、乾燥し、蒸発させて粗製産物 2 0 7 m g ( 7 9 . 9 % ) を得た。粗製産物を調製用 T L C でカラムクロマトグラフして 1 1 6 m g ( 4 3 % ) の N - ( 2 - { 4 - [ 1 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル)尿素を無定形物として得た。

40

MASS (ESI+): m/z = 491.0 (m+Na)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.28 ( 3H, s), 3.28 - 3.34 ( 2H, m), 3.96 ( 2H, t, J = 5.4Hz ), 5.54 ( 2H, b.s), 6.16 ( 1H, t, J = 5.4Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.18 ( 1H, s), 7.25 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.61 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 8.01 ( 2H, d, J = 8.4Hz )。

50

## 【 1 1 4 2 】

## 実施例 6 2 1

酢酸 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ( 1 0 g )、THF ( 1 2 0 m l ) および MeOH ( 3 0 m l ) からなる溶液に、1 N NaOH ( 6 0 m l ) を室温で加えた。反応混合物を同温度で 4 時間攪拌し、次いで 1 N HCl ( 6 0 m l ) で中和し、蒸発させ、EtOAc で 2 回抽出した。有機層を水と食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、蒸発させて粗製産物を得た。

残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーに付し、さらに IPE から結晶化、濾過して 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エタノール ( 3 . 0 g ) を得た。濾液を蒸発させ、濾過して第二結晶 ( 4 . 6 5 g ) を得た。

MASS (ESI+): m/z = 368.2 (M+Na).

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.49 ( 1H, t, J = 5.8Hz ), 2.87 ( 2H, t, J = 6.5Hz ), 3.88 ( 2H, dt, J = 5.8, 6.5Hz ), 6.71 ( 1H, s ), 6.76 ( 1H, t, J = 55Hz ), 6.75 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.17 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.55 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz ), 8.08 ( 1H, d, J = 2.8Hz )。

## 【 1 1 4 3 】

## 実施例 6 2 2

2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エタノール ( 7 . 4 g )、Et<sub>3</sub>N ( 4 . 5 m l ) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 7 5 m l ) からなる溶液に、氷冷下、MsCl ( 2 . 5 m l ) を加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物に水を加えて反応停止し、分離した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、併合した有機層を水と食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧下蒸発させて、1 0 . 5 g ( 定量的 ) の 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチルメタンスルホネートを油として得た。

MASS (ESI+): m/z = 446.1 (M+Na).

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.9 ( 3H, s ), 3.06 ( 2H, t, J = 6.8Hz ), 3.94 ( 3H, s ), 4.42 ( 2H, t, J = 6.8Hz ), 6.73 ( 1H, s ), 6.76 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.77 ( 1H, t, J = 55Hz ), 7.19 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.23 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.55 ( 1H, dd, J = 2.6, 8.8Hz ), 8.04 ( 1H, d, J = 2.6Hz )。

## 【 1 1 4 4 】

## 実施例 6 2 3

DMF ( 5 0 m l ) 中、2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチルメタンスルホネート ( 7 . 4 g ) および Ph(CO)<sub>2</sub>NK ( 3 . 8 8 g ) の混合物を 6 0 °C で 8 時間攪拌した。水を加えた。有機層を EtOAc で 2 回抽出した。水層を水 ( 2 回 ) および食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させた。残渣を IPE 中で破碎し、濾過、乾燥して 7 . 6 5 g の 2 - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオンを固体として得た。

MASS (ESI+): 475.2 (M+1), 497.2 (M+Na).

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3 ( 2H, t, J = 7.6Hz ), 3.92 ( 2H, t, J = 7.6Hz ), 3.95 ( 3H, s ), 6.7 ( 1H, s ), 6.73 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.76 ( 1H, t, J = 55Hz ), 7.14 ( 2H, d, J = 8.1Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 8.1Hz ), 7.46 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 7.71 - 7.73 ( 2H, m ), 7.83 - 7.85 ( 2H, m ), 8.1 ( 1H, d, J = 2.7Hz )。

## 【 1 1 4 5 】

## 実施例 6 2 4

2 - ( 2 - { 4 - [ 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオンを固体として得た。

- 1 H - ピラゾール - 5 - イル } フェニル } エチル) - 1 H - イソインドール - 1, 3 ( 2 H ) - ジオン ( 5.0 g )、NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ( 2.8 ml ) および CH<sub>3</sub>CN ( 50 ml ) からなる混合物を 60 で 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧下に蒸発させた。4 N HCl / ジオキサン、次いで IPE を加えた。生成物を粉碎し、濾過、減圧下に乾燥して、3.94 g ( 90% ) の ( 2 - { 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } エチル ) アミン・二塩酸塩を固体として得た。

MASS (ESI+): m/z = 345.2 (M(free)+1)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.9 - 2.95 ( 2H, m ), 3.01 - 3.06 ( 2H, m ), 3.88 ( 3H, s ), 6.92 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.95 ( 1H, s ), 7.13 ( 1H, t, J = 56.1Hz ), 7.27 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.3 ( 2H, d, J = 8.4Hz ), 7.72 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.8Hz ), 8.15 ( 1H, d, J = 2.8Hz )。

【 1 1 4 6 】

以下の化合物は実施例 6 0 2 と同様の方法で取得した。

実施例 6 2 5

{ 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン・二塩酸塩

MASS (ESI+): m/z = 332.2 (M-NH<sub>2</sub>), 349.1 (M+H)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.88 ( 3H, s ), 6.94 ( 1H, d, J = 9.6Hz ), 7.25 ( 1H, s ), 7.37 ( 2H, d, J = 8Hz ), 7.53 ( 2H, d, J = 8Hz ), 7.8 ( 1H, dd, J = 2.9, 9.6Hz ), 8.45 ( 1H, d, J = 2.8Hz )。

【 1 1 4 7 】

実施例 6 2 6

{ 4 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } アミン塩酸塩

MASS (ESI+): m/z = 314.2 (M-NH<sub>2</sub>), 331.1 (M+1)。

<sup>1</sup>HNMR ( 400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.88 ( 3H, s ), 6.93 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.00 ( 1H, s ), 7.14 ( 1H, t, J = 54Hz ), 7.35 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.53 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.75 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.15 ( 1H, d, J = 2.7Hz )。

【 1 1 4 8 】

実施例 6 2 7

EtOH ( 50 ml ) 中、5 - ヒドラジノ - 2 - メトキシピリジン・二塩酸塩 ( 4.78 g ) および Et<sub>3</sub>N ( 7.01 g ) の溶液に、{ ( 2 R, 3 S ) - 3 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 2 - オキシラニル } - ( シクロプロピル ) メタノン ( 5.10 g ) を加え、9 時間還流した。この混合物を減圧濃縮した。残渣に AcOEt および 1 M HCl を加え、不溶物をセライトパッドで濾去した。濾液を分配し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 ml ) に溶かした。この溶液に、氷浴冷却下、Et<sub>3</sub>N ( 5.26 g ) および塩化メタンスルホニル ( 2.98 g ) を順次加えた。混合物を外気温で 2 時間攪拌した。混合物を 1 M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 20% を溶出液として精製し、5 - { 5 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) フェニル ] - 3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メトキシピリジン ( 4.20 g ) を固体として得た。

MS (ESI+): m/z 398 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.69 - 0.78 ( 2H, m ), 0.87 - 0.97 ( 2H, m ), 1.89 - 1.99 ( 1H, m ), 3.85 ( 3H, s ), 5.09 ( 2H, s ), 6.30 ( 1H, s ), 6.85 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.99 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.34 - 7.46 ( 5H, m ), 7.60 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.01 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 4 9 】



## 実施例 6 2 8

D M F 3 m l 中、( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - カルボキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 3 1 3 . 9 m g )、ピペリジン ( 8 8 . 4 m g ) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1 4 0 m g ) の混合物に、氷浴冷却下、水溶性カルボジイミド塩酸塩 ( 1 9 9 m g ) を加えた。混合物を外気温で一夜攪拌し、次いで A c O E t および H 2 O に分配した。有機層を分離し、1 M H C l で洗い、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、A c O E t / n - ヘキサン = 7 0 % を溶出液として精製した。残渣を I P E から結晶化し、( 2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル ( 3 3 2 . 5 m g ) を白色粉末として得た。

MS (ESI+) : m/z 521 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s ), 1.53 - 1.79 ( 6H, m ), 3.48 - 3.57 ( 2H, m ), 3.67 - 3.81 ( 2H, m ), 3.82 ( 3H, s ), 3.88 - 4.02 ( 2H, m ), 3.98 - 4.04 ( 2H, m ), 4.96 ( 1H, brs ), 6.77 ( 1H, s ), 6.81 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.86 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 7.15 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.21 ( 2H, d, J = 9.0Hz )

【 1 1 5 0 】

以下の化合物は実施例 6 2 8 と同様の方法で取得した。

## 実施例 6 2 9

( 2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル粉末

MS (ESI+) : m/z 522 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 ( 9H, s ), 1.54 - 1.78 ( 6H, m ), 3.49 - 3.57 ( 2H, m ), 3.69 - 3.82 ( 2H, m ), 3.86 - 3.99 ( 2H, m ), 3.94 ( 3H, s ), 3.99 - 4.05 ( 2H, m ), 4.96 ( 1H, s ), 6.73 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.79 ( 1H, s ), 6.84 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.50 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz ), 8.12 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 5 1 】

## 実施例 6 3 0

( 2 - { 4 - [ 3 - { [ エチル ( メチル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エチル ) カルバミン酸 tert - ブチル粉末

Mass (ESI+) : m/z 496 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.08 - 1.22 ( 3H, m ), 1.37 ( 9H, s ), 2.98, 3.29 ( 3H, s ), 3.23 - 3.32 ( 2H, m ), 3.42 - 3.53, 3.63 - 3.75 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 3.93 - 4.00 ( 2H, m ), 6.82, 6.84 ( 1H, s ), 6.87 - 7.00 ( 4H, m ), 7.21 ( 2H, d, J = 8.6 Hz ), 7.61 - 7.72 ( 1H, m ), 8.13 - 8.15 ( 1H, m )

【 1 1 5 2 】

## 実施例 6 3 1

2 - { 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール  
mp. 121.9-123.8

Mass (ESI+) : m/z 422 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42 - 1.74 ( 6H, m ), 3.53 - 3.70 ( 2H, m ), 3.65 - 3.73 ( 2H, m ), 3.70 - 3.92 ( 2H, m ), 3.78 ( 3H, s ), 3.95 - 4.00 ( 2H, m ), 4.86 ( 1H, t, J = 5.4Hz ), 6.77 ( 1H, s ), 6.91 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 6.98 ( 2H, d, J = 8.9 Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.8Hz ), 7.23 ( 2H, d, J = 8.9Hz )

10

20

30

40

50

## 【 1 1 5 3 】

## 実施例 6 3 2

2 - { 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェノキシ } エタノール

mp. 123.4-124.0

Mass (ESI+) : m/z 423 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.45 - 1.74 ( 6H, m ), 3.50 - 3.69 ( 2H, m ), 3.65 - 3.74 ( 2H, m ), 3.71 - 3.90 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 3.96 - 4.02 ( 2H, m ), 4.86 ( 1H, t, J = 5.4Hz ), 6.81 ( 1H, s ), 6.90 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 6.94 ( 2H, d, J = 8.6 Hz ), 7.20 ( 2H, d, J = 8.6Hz ), 7.68 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz ), 8.14 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

10

## 【 1 1 5 4 】

## 実施例 6 3 3

{ 4 - [ 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 491 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 1.46 ( 9H, s ), 1.55 - 1.8 ( 6H, m ), 3.68 - 3.82 ( 2H, m ), 3.82 ( 3H, s ), 3.97 - 4.00 ( 2H, m ), 4.31 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 4.84 ( 1H, brs ), 6.82 ( 1H, s ), 6.86 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.15 - 7.25 ( 6H, m )

20

## 【 1 1 5 5 】

## 実施例 6 3 4

{ 4 - [ 3 - { [ エチル ( メチル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル

無定形粉末

MS (ESI+) : m/z 465 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 1.20 - 1.31 ( 3H, m ), 1.46 ( 9H, s ), 3.11, 3.40 ( 3H, s ), 3.61, 3.85 ( 2H, q, J = 7.1Hz ), 3.82 ( 3H, s ), 4.31 ( 2H, d, J = 5.8Hz ), 4.86 ( 1H, brs ), 6.81 - 6.90 ( 3H, m ), 7.16 - 7.25 ( 6H, m )

30

## 【 1 1 5 6 】

## 実施例 6 3 5

{ 4 - [ 3 - { [ メトキシ ( メチル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル

固体

MS (ESI+) : m/z 467 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 1.46 ( 9H, s ), 3.51 ( 3H, s ), 3.82 ( 3H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 4.31 ( 2H, d, J = 5.9Hz ), 4.87 ( 1H, brs ), 6.86 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.96 ( 1H, s ), 7.15 - 7.26 ( 6H, m )

## 【 1 1 5 7 】

## 実施例 6 3 6

{ 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 1 - ピペリジニルカルボニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル

油

MS (ESI+) : m/z 492 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.39 ( 9H, s ), 1.46 - 1.75 ( 6H, m ), 3.52 - 3.69 ( 2H, m ), 3.75 - 3.93 ( 2H, m ), 3.87 ( 3H, s ), 4.13 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 6.86 ( 1H, s ), 6.90 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.19 - 7.28 ( 4H, m ), 7.41 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 7.70 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.13 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

40

## 【 1 1 5 8 】

## 実施例 6 3 7

50

{ 4 - [ 3 - {[エチル(メチル)アミノ]カルボニル} - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}カルバミン酸tert - ブチル油

MS (ESI+) : m/z 466 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09 - 1.22 ( 3H, m), 1.39 ( 9H, s), 2.98, 3.28 ( 3H, s), 3.73 - 3.77 ( 2H, m), 3.87 ( 3H, s), 4.13 ( 2H, d, J = 6.0Hz ), 6.87 - 6.93 ( 2H, m), 7.18 - 7.30 ( 4H, m), 7.41 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 7.65 - 7.74 ( 1H, m), 8.14 ( 1H, d, J = 2.6Hz )

【 1 1 5 9 】

実施例 6 3 8

10

{ 4 - [ 3 - {[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル} - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}カルバミン酸tert - ブチル粉末

MS (ESI+) : m/z 468 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.39 ( 9H, s), 3.37 ( 3H, s), 3.77 ( 3H, s), 3.87 ( 3H, s), 4.13 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 6.91 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 6.97 ( 1H, s), 7.25 ( 4H, s), 7.42 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 7.71 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.15 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 6 0 】

実施例 6 3 9

20

5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] - N - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド油

MS (ESI+) : m/z 382 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 ( 1H, t, J = 5.8Hz ), 2.83 - 2.90 ( 2H, m), 3.51 ( 3H, s), 3.82 ( 3H, s), 3.85 ( 3H, s), 3.84 - 3.89 ( 2H, m), 6.86 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.96 ( 1H, s), 7.13 - 7.26 ( 6H, m)

【 1 1 6 1 】

実施例 6 4 0

5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) フェニル ] - N - メトキシ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド油

30

Mass (ESI+) : m/z 383 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.84 - 2.91 ( 2H, m), 3.51 ( 3H, s), 3.85 ( 3H, s), 3.81 - 3.92 ( 2H, m), 3.95 ( 3H, s), 6.74 ( 1H, d, J = 8.6Hz ), 6.97 ( 1H, s), 7.20 ( 4H, s), 7.55 ( 1H, dd, J = 2.8, 8.6Hz), 8.13 ( 1H, d, J = 2.8Hz )

【 1 1 6 2 】

実施例 6 4 1

{ 4 - [ 3 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}カルバミン酸tert - ブチル ( 1.1 g ) と Et<sub>3</sub>N ( 1.02 g ) との溶液に、塩化メタンスルホニル ( 576 mg ) を加えた。混合物を外気温で一晩撹拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣を AcOEt と 1 M HCl に分配した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 25% を溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮し、{ 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ベンジル}カルバミン酸tert - ブチル ( 857 mg ) を固体として得た。

40

MS (ESI+) : m/z 420 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, ): 1.46 ( 9H, s), 2.21 ( 3H, s), 3.81 ( 3H, s), 4.30 ( 2H, d, J =

50

5.9Hz ), 4.84 ( 1H, brs), 5.13 ( 1H, brs), 5.60 ( 1H, brs), 6.60 ( 1H, s), 6.84 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.18 - 7.26 ( 6H, m)

【 1 1 6 3 】

以下の化合物は実施例 6 4 1 と同様の方法で取得した。

実施例 6 4 2

{ 4 - [ 3 - イソプロペニル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル

油

MS (ESI+) : m/z 421 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.39 ( 9H, s), 2.10 ( 3H, s), 3.86 ( 3H, s), 4.12 ( 2H, d, J = 6.2Hz ), 5.15 ( 1H, brs), 5.63 ( 1H, brs), 6.88 ( 1H, s), 6.88 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.22 ( 4H, s), 7.40 ( 1H, t, J = 6.2Hz ), 7.67 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.06 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

10

【 1 1 6 4 】

実施例 6 4 3

{ 4 - [ 3 - { [ メトキシ ( メチル ) アミノ ] カルボニル } - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 1 g ) と THF ( 10 ml ) との溶液に、10 ~ 15 で 0.76 M 臭化イソプロピルマグネシウム含有 THF 溶液 ( 8.5 ml ) を滴下した。混合物を外気温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 1 M HCl と氷の混合物に注いだ。混合物を AcOEt で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより AcOEt / n - ヘキサン = 20 %、25 %、次いで、10 % MeOH / CHCl<sub>3</sub> を溶出液として精製した。併合した純フラクションを減圧濃縮し、{ 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル ( 318 mg ) を無定形粉末として得た。

20

MS (ESI+) : m/z 450 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 1.25 ( 6H, d, J = 6.8Hz ), 1.46 ( 9H, s), 3.72 - 3.87 ( 1H, m), 3.83 ( 3H, s), 4.31 ( 2H, d, J = 5.9Hz ), 4.75 - 4.93 ( 1H, m), 6.88 ( 2H, d, J = 9Hz ), 6.98 ( 1H, s), 7.14 - 7.27 ( 6H, m)

30

【 1 1 6 5 】

以下の化合物は実施例 6 4 3 と同様の方法で取得した。

実施例 6 4 4

{ 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンジル } カルバミン酸 tert - ブチル

油

MS (ESI+) : m/z 451 (M+H)

<sup>1</sup>H NMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 1.16 ( 6H, d, J = 6.8Hz ), 1.38 ( 9H, s), 3.68 ( 1H, m), 3.88 ( 3H, s), 4.13 ( 2H, d, J = 6.1Hz ), 6.92 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.07 ( 1H, s), 7.19 - 7.29 ( 4H, m), 7.41 ( 1H, t, J = 6.1Hz ), 7.75 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.17 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

40

【 1 1 6 6 】

実施例 6 4 5

4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] ベンゾニトリル ( 197 mg ) と THF ( 2 ml ) との溶液に、氷浴冷却下、水素化アルミニウムリチウム ( 30 mg ) を加えた。混合物を同温度で 1 時間、次いで、外気温で 2 時間攪拌した。5 % 酒石酸カリウムナトリウム水溶液 ( 約 0.5 ml ) を加えて反応を停止した。混合物を AcOEt で希釈し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、セライトパッドで濾過した。濾液を減圧濃縮し、{ 4 - [ 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 3 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ ) - 1 H - ピラゾール - 5 -

50

イル]ベンジル}アミン ( 2 0 0 m g ) を油として得た。

MS ((ESI+): m/z 379 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.75 ( 2H, s ), 3.85 ( 3H, s ), 4.84 ( 1H, d, J = 9Hz ), 4.93 ( 1H, d, J = 9Hz ), 6.32 ( 1H, s ), 6.87 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.19 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.33 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.64 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz ), 8.03 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 6 7 】

以下の化合物は実施例 6 4 5 と同様の方法で取得した。

実施例 6 4 6

1 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } メタナミン 10

油

MS : (ESI+): m/z 314 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.69 ( 2H, s ), 3.78 ( 3H, s ), 6.72 ( 1H, s ), 6.96 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.16 ( 2H, d, J = 8.2Hz ), 7.22 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.3 ( 2H, d, J = 8.2Hz )

【 1 1 6 8 】

実施例 6 4 7

1 - { 4 - [ 3 - クロロ - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ] フェニル } メタナミン 20

粉末

MS (ESI+): m/z 315 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.70 ( 2H, s ), 3.86 ( 3H, s ), 6.78 ( 1H, s ), 6.89 ( 1H, d, J = 8.7Hz ), 7.20 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.33 ( 2H, d, J = 8.3Hz ), 7.69 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.7Hz ), 8.10 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 6 9 】

実施例 6 4 8

アセトニトリル ( 5 0 m l ) 中、5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - アミノ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 4 . 0 g )、塩化リチウム ( 2 . 2 8 g ) および塩化銅(II)からなる混合物を外気温で 1 0 分間攪拌した。この混合物に亜硝酸イソアミル ( 2 . 5 2 g ) を加え、混合物を外気温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の混液を加えた。混合物を外気温でしばし攪拌し、分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した。併合した有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、2 0 % A c O E t / n - ヘキサンを溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮して 5 - [ 4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - クロロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール ( 2 . 8 1 g ) を固体として得た。 30

MS (ESI+): m/z 391 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.81 ( 3H, s ), 5.05 ( 2H, s ), 6.35 ( 1H, s ), 6.84 ( 2H, d, J = 9Hz ), 6.89 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.12 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 7.19 ( 2H, d, J = 9Hz ), 7.34 - 7.43 ( 5H, m ) 40

【 1 1 7 0 】

実施例 6 4 9

4 - ベンジルオキシプロピオフェノン ( 5 g ) と N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール ( 2 0 m l ) との溶液を 2 4 時間還流した。混合物を減圧濃縮した。残渣をトルエンに溶解し、減圧濃縮した。この操作をもう一度繰り返した。残渣を E t O H に溶解した。この溶液に 4 - メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 ( 3 . 6 3 g ) を加え、混合物を 3 時間還流した。反応混合物を外気温まで冷やし、A c O E t および 1 M H C l に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い 50

、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=30%を溶出液として精製し、5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール(5.31g)を粉末として得た。

MS (ESI+): m/z 371(M+H)

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.10(3H, s), 3.79(3H, s), 5.06(2H, s), 6.80(2H, d, J=8.9 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.09(2H, d, J=8.8 Hz), 7.14(2H, d, J=8.9 Hz), 7.31-7.48(5H, m), 7.55(2H, s)

【1171】

以下の化合物は実施例649と同様の方法で取得した。

10

実施例650

5-{5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メトキシピリジン

粉末

MS (ESI+): m/z 372 (M+H)

200MHz 1H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d): 2.10(3H, s), 3.91(3H, s), 5.06(2H, s), 6.68(1H, d, J=8.8 Hz), 6.96(2H, d, J=8.7 Hz), 7.09(2H, d, J=8.7 Hz), 7.36-7.52(6H, m), 7.59(1H, s), 8.02(1H, d, J=2.7 Hz)

【1172】

実施例651

20

5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-3-アミノ-1H-ピラゾール(1.5g)、ジメチルジスルフィド(1.15ml)およびCHCl<sub>3</sub>(10ml)からなる溶液に、亜硝酸t-ブチル(1.14ml)とCHCl<sub>3</sub>(3ml)との溶液を滴下した。亜硝酸t-ブチル溶液すべてが加えられた後、反応混合物の温度が上昇し始め、還流温度に達した。還流の収まった後、混合物を外気温で1時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt/n-ヘキサン=25%を溶出液として精製し、5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-3-(メチルチオ)-1H-ピラゾール(635.2mg)を油として得た。

1HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.58 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.81 - 6.91 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.7Hz), 7.20 (2H, d, J = 9Hz), 7.34 - 7.43 (5H, m)

30

【1173】

実施例652

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml)中、3-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-(アミノメチル)フェニル]-1H-ピラゾール(90mg)、イソシアン酸トリメチルシリル(152mg)およびEt<sub>3</sub>N(0.18ml)の混合物を室温で攪拌した。5時間攪拌した後(TLCによりチェック)、水とCHCl<sub>3</sub>を加えた。有機層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。併合した有機層を水と食塩水で洗った。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、減圧下に蒸発させて、48mg(52%)のN-{4-[3-シアノ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンジル}尿素を得た。

40

MASS (ESI+): m/z = 370.1 (M+Na)。

1HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.83 (H, s), 4.38 (2H, d, J = 6Hz), 4.42 (2H, b.s), 4.902 - (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 9Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.19 (2H, d, J = 9Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz)。

【1174】

実施例653

CHCl<sub>3</sub>(2ml)中の(2-{4-[3-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}エチル)アミン塩酸塩(150mg)および飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1ml)との混合物に、氷浴冷却下、チオホスゲン(68

50

. 8 mg) を加えた。混合物を外気温で 5 時間攪拌した。この混合物に 28% 水性水酸化アンモニウム (1 ml) を加え、混合物を外気温で一晩攪拌した。混合物に 28% 水性水酸化アンモニウム (1 ml) および MeOH (1 ml) を加え、混合物を室温で 7 時間攪拌した。反応混合物を AcOEt と H<sub>2</sub>O に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を AcOEt - IPE から結晶化した。得られた粉末を AcOEt - n - ヘキサンから再結晶し、N - (2 - {4 - [3 - メトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}エチル) チオ尿素 (116 mg) を粉末として得た。

mp. 141.6-142.3

MS (ESI+) : m/z 399 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.61 - 3.89 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.98 - 4.12 (2H, m), 6.04 (1H, s), 6.92 (4H, d, J = 8.9Hz), 7.09 (2H, brs), 7.13 (4H, d, J = 8.9Hz), 7.77 (1H, t, J = 5.2Hz)

【1175】

実施例 654

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) 中、5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)フェニル] - N - メトキシ - 1 - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (840 mg) と Et<sub>3</sub>N (334 mg) との溶液に、氷浴冷却下、塩化メタンスルホニル (328 mg) と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) の溶液を加えた。混合物を同温度で 1 時間攪拌した。混合物を CHCl<sub>3</sub> で希釈し、1M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、AcOEt / n - ヘキサン = 80%、90% を溶出液として精製した。純フラクションを集め、減圧濃縮し、2 - {4 - [3 - {メトキシ(メチル)アミノ}カルボニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチルメタンスルホネート (1.01 g) を油として得た。

Mass (ESI+) : m/z 460 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.89 (3H, s), 3.05 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.51 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, t, J = 6.8Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.97 (1H, s), 7.18 - 7.26 (6H, m)

【1176】

以下の化合物は実施例 654 と同様の方法で取得した。

実施例 655

2 - {4 - [3 - {メトキシ(メチル)アミノ}カルボニル] - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチルメタンスルホネート  
油

Mass (ESI+) : m/z 461 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.91 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 6.8Hz), 3.50 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.43 (2H, t, J = 6.8Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.99 (1H, s), 7.32 (4H, s), 7.55 (1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.7Hz)

【1177】

実施例 656

ヘキサメチルホスホン酸トリアミド (6 ml) 中、2 - {4 - [3 - {メトキシ(メチル)アミノ}カルボニル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチルメタンスルホネート (1.02 g)、15 - クラウン - 5 (489 mg) およびアジ化ナトリウム (722 mg) からなる混合物を 55 で 1 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、混合物を AcOEt で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を MeOH (6 ml) に溶かした。この溶液に、6M HCl (0.37 ml) 含有 MeOH (2 ml) 溶液および 10% パラジウム炭素 (50% 湿潤) (200 mg) を加えた。この混合物を 1 気圧の H<sub>2</sub> 中、

10

20

30

40

50

外気温で2時間水素化した。触媒を濾去した。濾液を減圧濃縮し、5-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-N-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩(0.93g)を油として得た。

Mass (ESI+) : m/z 381 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.79 - 3.16 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.95 (1H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0Hz), 7.15 - 7.36 (6H, m), 8.00 (2H, brs)

【1178】

以下の化合物は実施例656と同様の方法で取得した。

実施例657

5-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-N-メトキシ-1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

油

Mass (ESI+) : m/z 382 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.80 - 3.15 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.98 (1H, s), 7.22 - 7.36 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.02 (2H, brs), 8.17 (1H, d, J = 2.7Hz)

【1179】

実施例658

0.76M 臭化イソプロピルマグネシウム含有THF(2.0ml)溶液に、5-(4-{2-[(アミノカルボニル)アミノ]エチル}フェニル)-N-メトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(130mg)とTHF(2ml)との溶液を4で滴下した。混合物を外気温で一晩撹拌した。追加の0.76M 臭化イソプロピルマグネシウム含有THF(2.0ml)溶液を加え、混合物を50で5時間撹拌した。反応混合物を外気温に冷やし、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応停止させた。混合物をAcOEtで抽出した。有機層を1M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>で展開し精製した。分離したシリカゲルを10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させ、N-(2-{4-[3-イソブチリル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}エチル)尿素(30mg)を無定形粉末として得た。

MS (ESI+) : m/z 407 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (6H, d, J = 6.8Hz), 2.77 - 2.85 (2H, m), 3.37 - 3.48 (2H, m), 3.72 - 3.87 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.32 (2H, s), 4.57 (1H, t, J = 4.9Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.9Hz), 6.96 (1H, s), 7.14 (4H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.9Hz)

【1180】

以下の化合物は実施例658と同様の方法で取得した。

実施例659

N-(2-{4-[3-イソブチリル-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}エチル)メタンスルホンアミド

油

MS (ESI+) : m/z 442

<sup>1</sup>HNMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (6H, d, J = 6.9Hz), 2.84 - 2.91 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.35 - 3.46 (2H, m), 3.73 - 3.87 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.21 (1H, t, J = 6.1Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.0Hz), 6.99 (1H, s), 7.13 - 7.29 (6H, m)

【1181】

実施例660

N-(2-{4-[3-イソブチリル-1-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-1H-

10

20

30

40

50



ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル) 尿素  
油

MS (ESI+) : m/z 408 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 ( 6H, d, J = 6.9Hz ), 2.79 - 2.87 ( 2H, m), 3.39 - 3.50 ( 2H, m), 3.77 - ( 1H, m), 3.95 ( 3H, s), 4.35 ( 2H, s), 4.57 ( 1H, t, J = 5.4Hz ), 6.78 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 6.98 ( 1H, s), 7.17 ( 4H, s), 7.60 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.9Hz), 8.07 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 8 2 】

実施例 6 6 1

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - イソブチリル - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル ) - 1 H - 10  
ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)メタンスルホンアミド  
油

MS (ESI+) : m/z 443 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 ( 6H, d, J = 6.8Hz ), 2.85 - 2.93 ( 2H, m), 2.88 ( 3H, s), 3.36 - 3.47 ( 2H, m), 3.77 ( 3H, m), 3.95 ( 3H, s), 4.24 ( 1H, t, J = 6.2Hz ), 6.78 ( 1H, d, J = 8.8Hz ), 7.00 ( 1H, s), 7.19 ( 4H, s), 7.57 ( 1H, dd, J = 2.7, 8.8Hz), 8.11 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

【 1 1 8 3 】

実施例 6 6 2

常法に従い、THF ( 1 m l ) 中、臭化シクロプロピル ( 2 5 7 m g ) とマグネシウム 20  
( 5 7 m g ) より調製した臭化シクロプロピルマグネシウム溶液に、5 - ( 4 - { 2 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ]エチル}フェニル] - N - メトキシ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 9 0 m g ) と THF ( 3 m l ) との溶液を外気温で滴下した。混合物を 5 0 で 5 時間攪拌した。反応混合物を外気温に冷やし、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応停止させた。混合物を AcOEt で抽出した。有機層を 1 M HCl、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣を調製用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより、10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で展開し精製した。分離したシリカゲルを 10% MeOH / CHCl<sub>3</sub> で抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させ、N - ( 2 - 30  
{ 4 - [ 3 - (シクロプロピルカルボニル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル) 尿素 ( 2 3 m g ) を粉末として得た。

Mass (ESI+) : m/z 405 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.99 - 1.09 ( 2H, m), 1.22 - 1.30 ( 2H, m), 2.77 - 2.84 ( 2H, m), 3.13 ( 1H, m), 3.37 - 3.48 ( 2H, m), 3.84 ( 3H, s), 4.33 ( 2H, s), 4.59 ( 1H, t, J = 5.4Hz ), 6.89 ( 2H, d, J = 8.9Hz ), 6.96 ( 1H, s), 7.14 ( 4H, s), 7.26 ( 2H, d, J = 8.9Hz )

【 1 1 8 4 】

以下の化合物は実施例 6 6 2 と同様の方法で取得した。

実施例 6 6 3

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (シクロプロピルカルボニル) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 40  
1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)メタンスルホンアミド  
油

MS (ESI+) : m/z 440 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.99 - 1.09 ( 2H, m), 1.22 - 1.31 ( 2H, m), 2.80 - 2.91 ( 2H, m), 2.87 ( 3H, s), 3.14 ( 1H, m), 3.35 - 3.46 ( 2H, m), 3.84 ( 1H, s), 4.22 ( 1H, t, J = 5.7Hz ), 6.90 ( 2H, d, J = 9.0Hz ), 6.99 ( 1H, s), 7.12 ( 4H, s), 7.27 ( 2H, d, J = 9.0Hz )

【 1 1 8 5 】

実施例 6 6 4

N - ( 2 - { 4 - [ 3 - (シクロプロピルカルボニル) - 1 - ( 6 - メトキシ - 3 - ピリジ 50

ニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]フェニル}エチル)メタンスルホンアミド  
油

Mass (ESI+) : m/z 441 (M+H)

<sup>1</sup>HNMR ( 200MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.03 - 1.11 ( 2H, m), 1.24 - 1.32 ( 2H, m), 2.85 - 2.93  
( 2H, m), 2.88 ( 3H, s), 3.11 ( 1H, m), 3.36 - 3.47 ( 2H, m), 3.96 ( 3H, s), 4.2  
2 ( 1H, t, J = 6.0Hz ), 6.78 ( 1H, d, J = 8.9Hz ), 7.00( 1H, s), 7.20 ( 4H, s),  
7.60 ( 1H, dd, J = 2.7 ,8.9Hz), 8.13 ( 1H, d, J = 2.7Hz )

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 2003902015

(32)優先日 平成15年4月29日(2003.4.29)

(33)優先権主張国 オーストラリア(AU)

(72)発明者 薊 英範

東京都中央区日本橋2丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 茅切 奈津子

東京都中央区日本橋2丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 奥村 和央

東京都中央区日本橋2丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 中村 克哉

東京都中央区日本橋2丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第03/087062(WO, A1)

特表平11-513403(JP, A)

特表2002-510333(JP, A)

特開2001-206876(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/12

C07D 231/16

C07D 401/04

CA/REGISTRY(STN)