

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5345140号
(P5345140)

(45) 発行日 平成25年11月20日 (2013.11.20)

(24) 登録日 平成25年8月23日 (2013.8.23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)
C O 7 D 233/64 (2006.01)
C O 7 D 277/20 (2006.01)
C O 7 D 277/36 (2006.01)
C O 7 D 307/64 (2006.01)

C O 7 D 231/12 C S P C
 C O 7 D 233/64 1 O 5
 C O 7 D 277/36
 C O 7 D 307/64
 C O 7 D 333/34

請求項の数 16 (全 313 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-512025 (P2010-512025)
 (86) (22) 出願日 平成20年9月24日 (2008.9.24)
 (65) 公表番号 特表2010-540412 (P2010-540412A)
 (43) 公表日 平成22年12月24日 (2010.12.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/067784
 (87) 国際公開番号 W02009/041705
 (87) 国際公開日 平成21年4月2日 (2009.4.2)
 審査請求日 平成23年6月3日 (2011.6.3)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-256274 (P2007-256274)
 (32) 優先日 平成19年9月28日 (2007.9.28)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-218076 (P2008-218076)
 (32) 優先日 平成20年8月27日 (2008.8.27)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

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

最終頁に続く

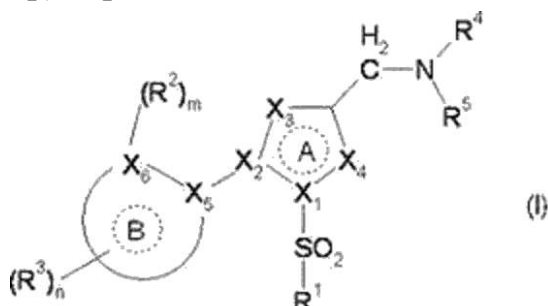
(54) 【発明の名称】 プロトンポンプ阻害剤としての5員複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

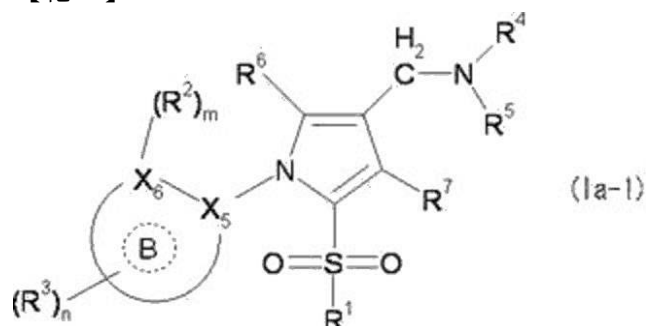
【化1】



で表される化合物であって、

(1) 式 (I a - 1)

【化 2】



10

[式中、

環 B は、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

20

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

30

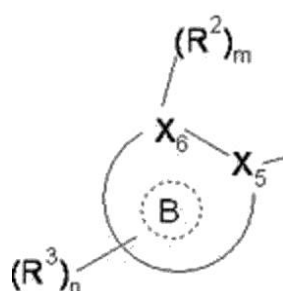
R^6 および R^7 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 3】



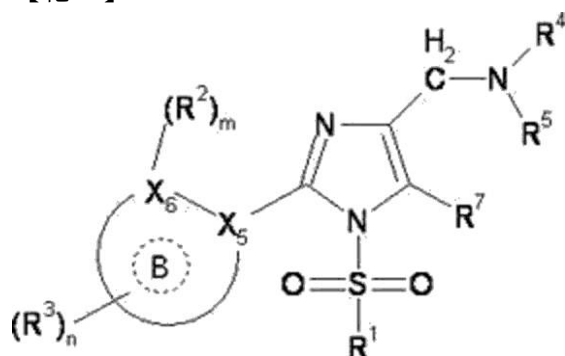
40

が、2-フルオロフェニル基または2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；

(2) 式 (Ia-9)

【化 4】



(Ia-9)

[式中、

環 B は、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

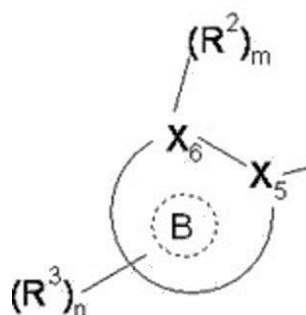
R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 5】

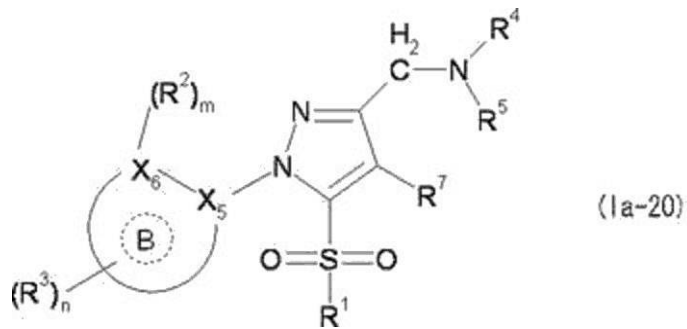


が、2-フルオロフェニル基または2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；

(3) 式 (Ia-20)

【化 6】



10

[式中、

環 B は、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

20

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

30

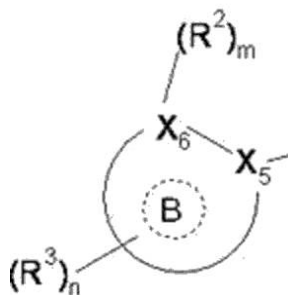
R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 7】



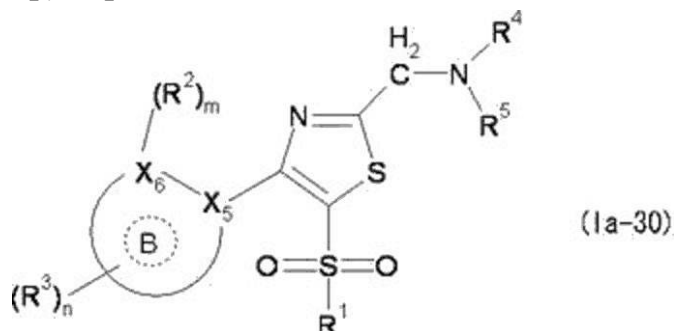
40

が、2-フルオロフェニル基または2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；

(4) 式 (1a-30)

【化 8】



10

〔式中、

環 B は、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子および非芳香族複素環基から選ばれる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル、(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、(xiii) オキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基および (xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 10 員複素環-カルボニルから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

20

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

30

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

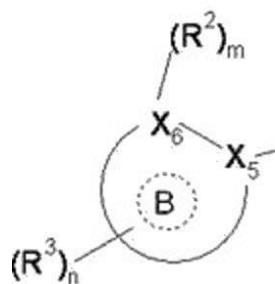
R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 9】



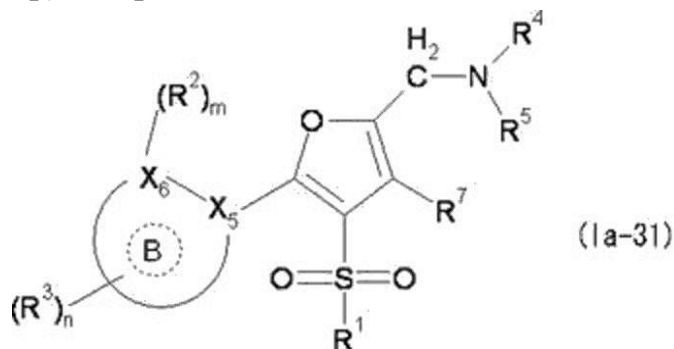
40

が、2-フルオロフェニル基または 2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；

(5) 式 (Ia-31)

【化 1 0】



10

〔式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

20

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

30

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

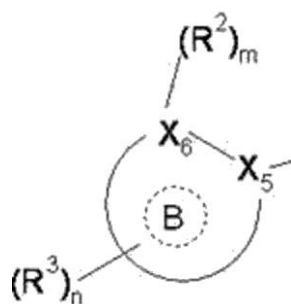
R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 1 1】



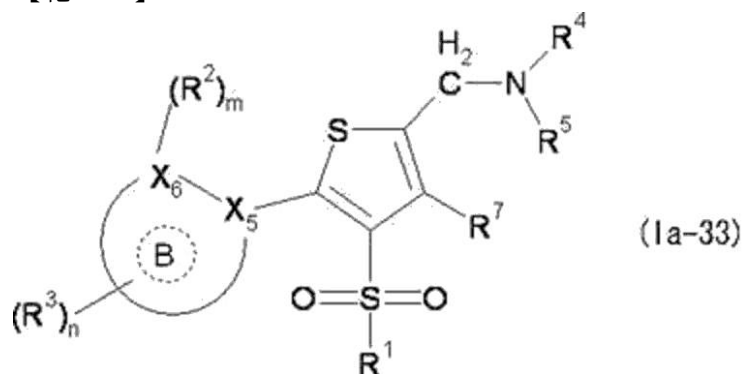
40

が、2-フルオロフェニル基または2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；

(6) 式 (Ia-33)

【化 1 2】



10

〔式中、

環 B は、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

20

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

30

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

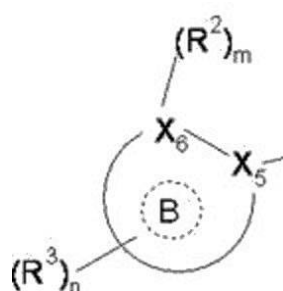
R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 1 3】



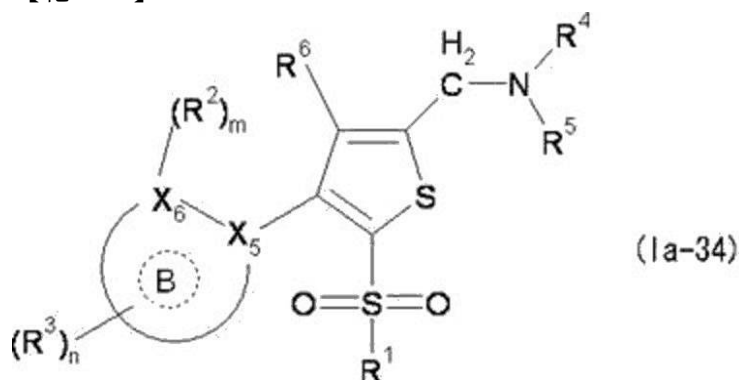
40

が、2-フルオロフェニル基または2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；および

(7) 式 (Ia-34)

【化 1 4】



10

〔式中、

環 B は、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基；

X_5 は、炭素原子または窒素原子；

X_6 は、炭素原子または窒素原子；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で 1～5 個置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキシ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる 1～3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

20

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリジニル基またはピペリジル基；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

30

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

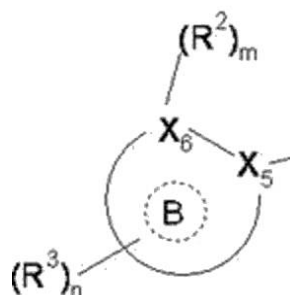
R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 1；

n は、0～3 の整数を示す。

但し、部分構造：

【化 1 5】



40

が、2-フルオロフェニル基または 2-メチルフェニル基である化合物は除外される。]

で表される化合物；

から選択される化合物、またはその塩。

【請求項 2】

50

R⁶ および R⁷ が、同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R² が、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

1 - [4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

【請求項 5】

1 - [5 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

10

【請求項 6】

1 - [1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

【請求項 7】

1 - [1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

【請求項 8】

1 - [1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

20

【請求項 9】

1 - {1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

【請求項 10】

1 - [1 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

【請求項 11】

1 - {1 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} - N - メチルメタンアミンまたはその塩。

30

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物もしくはその塩を含有してなる医薬。

【請求項 13】

酸分泌抑制剤である請求項 12 記載の医薬。

【請求項 14】

カリウムイオン競合型アシッドブロッカーである請求項 12 記載の医薬。

【請求項 15】

消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、胃炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD)、Barrett 食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃 MALT リンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤である請求項 12 記載の医薬。

40

【請求項 16】

消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、胃炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD)、Barrett 食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃 MALT リンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤を製造するための請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物もしくはその塩の使用。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酸分泌抑制活性を有する5員複素環系化合物に関する。

[発明の背景]

【0002】

消化性潰瘍および逆流性食道炎等の治療を目的に、胃酸の分泌を抑制するオメプラゾールに代表されるプロトンポンプ阻害剤が広く臨床現場で使用されている。しかしながら、既存のプロトンポンプ阻害剤には効果、副作用の点で問題点が存在する。すなわち、既存のプロトンポンプ阻害剤は酸性条件下で不安定であることから腸溶製剤として処方されることが多く、その場合、作用の発現までに数時間を要し、更に連投で最大薬効を示すまで約5日を要する。また、既存のプロトンポンプ阻害剤は代謝酵素多型に基づく治療効果のバラツキやジアゼパム等の薬剤との薬物間相互作用が懸念され、改良が望まれている。

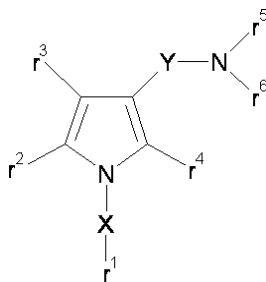
10

【0003】

プロトンポンプ阻害作用を有するピロール化合物として、国際公開第2006/036024号には式

【0004】

【化1】



20

【0005】

[式中、XおよびYは、同一または異なって、それぞれ結合手または主鎖が原子数1ないし20のスペーサーを、 r^1 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、 r^2 、 r^3 および r^4 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいベンゾ[b]チエニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換されていてもよいピリミジニル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、 r^5 および r^6 は、同一または異なって、それぞれ水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す]で表される化合物等が記載されている。

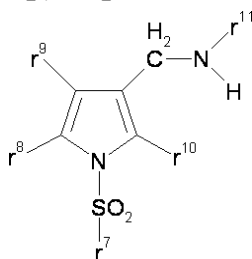
30

【0006】

また、プロトンポンプ阻害作用を有するピロール化合物として、国際公開第2007/026916号には式

【0007】

【化2】



40

【0008】

[式中、 r^7 は、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基

50

を示し、該ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基は任意に置換基を有していてもよく、 r^8 は、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいピリジル基を、 r^9 および r^{10} は、同一または異なって、それぞれ水素原子を示すか、あるいは r^9 および r^{10} の一方が水素原子を、他方が置換されていてもよい低級アルキル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、 r^{11} は、アルキル基を示す]

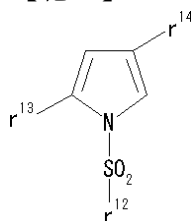
で表される化合物等が記載されている。

【0009】

さらに、新生物の疾患 (Neoplastic Disease) や自己免疫疾患の治療薬として、国際公開第2004/103968号には式

【0010】

【化3】



【0011】

[式中、 r^{12} はアリール、アラルキル、ヘテロアリールなどを、 r^{13} はアリール、ヘテロアリールなどを、 r^{14} はアリール、ヘテロアリール、置換されていてもよいアミノメチルなどを示す]

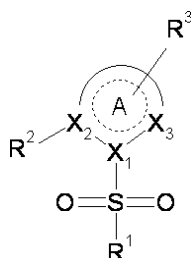
で表される化合物が記載されている。

【0012】

プロトンポンプ阻害作用を有する化合物として、国際公開第2007/114338号には式

【0013】

【化4】



【0014】

[式中、環Aは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個有していてもよく、飽和もしくは不飽和の5または6員環を示し、環構成原子 X_1 および X_2 はそれぞれ炭素原子または窒素原子を示し、 R^1 は置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 R^2 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 R^3 は X_1 、 X_2 および X_3 以外の環構成原子上の置換基であって、低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基およびオキソから選ばれる置換基を有していてもよい]

で表される化合物が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2006/036024号

【特許文献2】国際公開第2007/026916号

10

20

30

40

50

【特許文献 3】国際公開第 2004/103968 号

【特許文献 4】国際公開第 2007/114338 号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

既知プロトンポンプ阻害剤と同様に胃酸の分泌を効果的に抑制し、かつ既知プロトンポンプ阻害剤の問題点である、酸性条件下における不安定性、代謝酵素多型に基づく効果のバラツキおよび薬物間相互作用を改善した薬剤は、消化性潰瘍および逆流性食道炎等に対してより優れた治療効果が期待できる。しかし、現状ではこれらの要件を十分に満足するプロトンポンプ阻害剤は見出されていない。従って、本発明の目的は、これらの問題点を改善した優れた酸分泌抑制作用（特に、プロトンポンプ阻害作用）を有する化合物を提供することである。

10

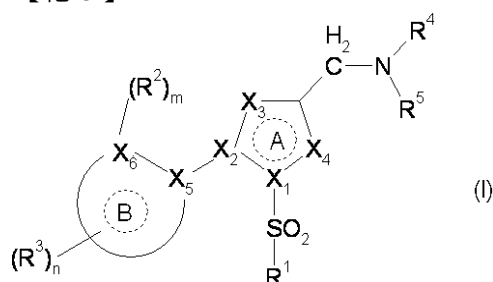
【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明者らは、種々検討した結果、式（I）

【0018】

【化 5】



20

【0019】

〔式中、

環 A は、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも 1 個有する、飽和もしくは不飽和の 5 員複素環を示し、環構成原子 X_1 および X_2 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子を、環構成原子 X_3 および X_4 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し（ただし、 X_1 が窒素原子であるピロール環は環 A から除く。）、環構成原子 X_3 および X_4 が同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子のとき、それぞれの環構成原子は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる置換基を有していてもよい；

30

環 B は、環構成原子として X_5 および X_6 を有する環状基を示し、 X_5 は、炭素原子または窒素原子を、 X_6 は、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す；

R^1 は、置換基を有していてもよい環状基を示す；

40

R^2 は、 X_6 が炭素原子または窒素原子のときに有していてもよい置換基を示す；

R^3 は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示す；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基を示すか、または R^4 および R^5 は隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成してもよい；

m は、0 または 1 を示す；

n は、0 ～ 3 の整数を示す。]

で表される化合物またはその塩〔以下、化合物（I）と略記する場合がある〕が予想外に

50

も非常に強いプロトンポンプ阻害作用を有しており、医薬として十分満足できるものであることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

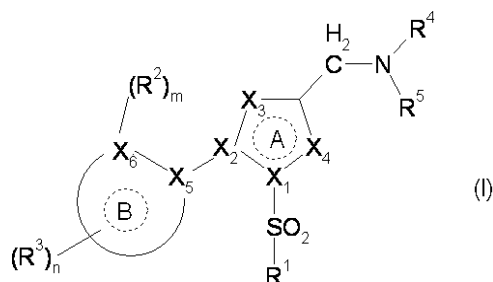
【0020】

即ち、本発明は、

〔1〕式（I）

【0021】

【化6】



10

【0022】

〔式中、

環Aは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個有する、飽和もしくは不飽和の5員複素環を示し、環構成原子X₁およびX₂は、同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子を、環構成原子X₃およびX₄は、同一または異なって、それぞれ炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し（ただし、X₁が窒素原子であるピロール環は環Aから除く。）、環構成原子X₃およびX₄が同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子のとき、それぞれの環構成原子は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる置換基を有していてもよい；

20

環Bは、環構成原子としてX₅およびX₆を有する環状基を示し、X₅は、炭素原子または窒素原子を、X₆は、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す；

R¹は、置換基を有していてもよい環状基を示す；

30

R²は、X₆が炭素原子または窒素原子のときに有していてもよい置換基を示す；

R³は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示す；

R⁴およびR⁵は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基を示すか、またはR⁴およびR⁵は隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成してもよい；

mは、0または1を示すが、環Bがアリール基またはヘテロアリール基のとき、mは1を示す；

nは、0～3の整数を示す。]

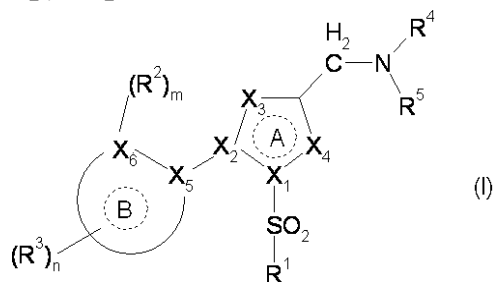
40

で表される化合物またはその塩、

〔2〕式（I）

【0023】

【化 7】



【 0 0 2 4 】

10

〔式中、

環 A は、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも 1 個有する、飽和もしくは不飽和の 5 員複素環を示し、環構成原子 X_1 および X_2 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子を、環構成原子 X_3 および X_4 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し（ただし、 X_1 が窒素原子であるピロール環は環 A から除く。）、環構成原子 X_3 および X_4 が同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子のとき、それぞれの環構成原子は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる置換基を有していてもよい；

20

環 B は、環構成原子として X_5 および X_6 を有する環状基を示し、 X_5 は、炭素原子または窒素原子を、 X_6 は、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す；

R^1 は、置換基を有していてもよい環状基を示す；

R^2 は、 X_6 が炭素原子または窒素原子のときに有していてもよい置換基を示す；

R^3 は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示す；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基を示す；

m は、0 または 1 を示すが、環 B がアリール基またはヘテロアリール基のとき、m は 1 を示す；

30

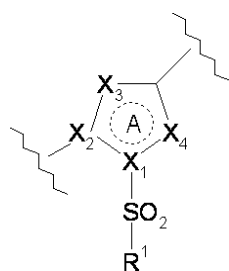
n は、0 ～ 3 の整数を示す。]

で表される化合物またはその塩、

〔 3 〕 式 (I) の部分構造

【 0 0 2 5 】

【化 8】



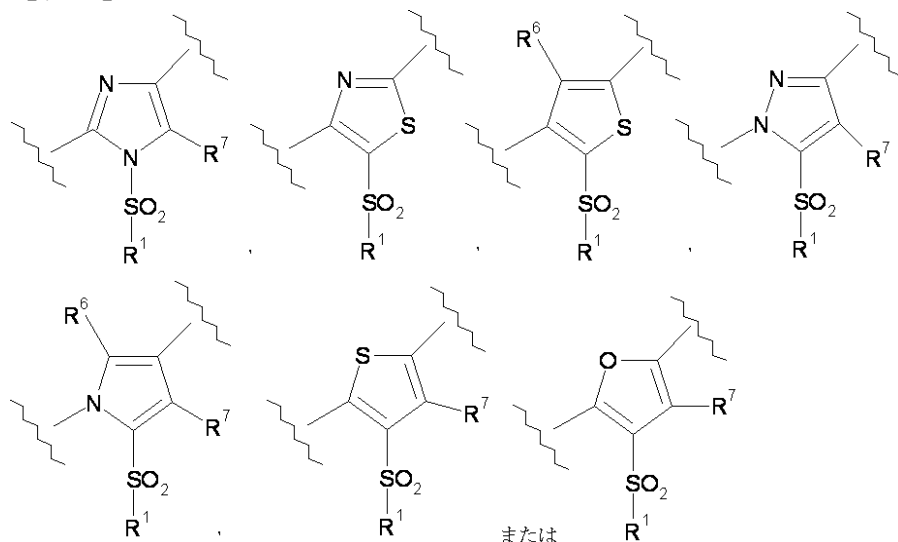
40

【 0 0 2 6 】

が、

【 0 0 2 7 】

【化 9】



10

【0028】

(式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、その他の記号は上記〔1〕記載と同意義を示す。)

20

である上記〔1〕または〔2〕記載の化合物、

〔4〕 R^2 が、原子数 1～7 個で形成される置換基である上記〔1〕または〔2〕記載の化合物、

〔5〕 R^2 が、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基である上記〔4〕記載の化合物、

〔6〕 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子のとき、炭素原子が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基またはシアノ基である上記〔1〕または〔2〕記載の化合物、

〔7〕 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子のとき、炭素原子が有していてもよい置換基が、ハロゲン原子である上記〔1〕または〔2〕記載の化合物、

30

〔8〕1-〔4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例化合物 48)、

〔9〕1-〔5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例化合物 65)、

〔10〕1-〔1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例化合物 79)、

〔11〕1-〔1-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例化合物 81)、

40

〔12〕1-〔1-(2-クロロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例化合物 87)、

〔13〕1-〔1-(2-クロロフェニル)-5-〔(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル〕-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例化合物 89)、

〔14〕1-〔1-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミンまたはその塩(実施例

50

化合物 98)、

〔15〕 1- {1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミンまたはその塩 (実施例化合物 99)、

〔16〕 上記〔1〕 または〔2〕 記載の化合物のプロドラッグ、

〔17〕 上記〔1〕 または〔2〕 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

〔18〕 酸分泌抑制剤である上記〔17〕 記載の医薬、

〔19〕 カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (Potassium-Competitive Acid Blocker) である上記〔17〕 記載の医薬、

〔20〕 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、胃炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD)、Barrett 食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤である上記〔17〕 記載の医薬、

〔21〕 哺乳動物に対して、上記〔1〕 または〔2〕 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することの特徴とする消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、胃炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD)、Barrett 食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療または予防方法；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制方法、および

〔22〕 消化性潰瘍、ゾリンジャー・エリソン症候群、胃炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD)、Barrett 食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍あるいは手術後ストレスによる胃酸過多ならびに潰瘍の治療および予防剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤を製造するための上記〔1〕 または〔2〕 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用に関する。

【発明の効果】

【0029】

本発明の化合物 (I) は、優れたプロトンポンプ阻害作用を示す。ここで、オメプラゾールやランソプラゾールなどの従来型プロトンポンプ阻害薬が、胃壁細胞の酸性環境で活性体に変換されて $H^+/K^+-ATPase$ のシステイン残基と共有結合し、非可逆的に酵素活性を阻害するのに対し、化合物 (I) は、プロトンポンプ ($H^+/K^+-ATPase$) 活性を可逆的かつ K^+ 拮抗型阻害様式により阻害し、結果的に酸分泌を抑制することから、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB)、あるいはアシッドポンプアンタゴニスト (APA) と呼ばれることもある。化合物 (I) は、作用発現が早く、初回投与時から最大薬効を示す。さらに、代謝多型の影響 (患者間のバラツキ) が少なく、作用の持続時間も長いのが特徴である。したがって、本発明は、消化性潰瘍 (例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍、手術後ストレスによる潰瘍等)、ゾリンジャー・エリソン症候群、胃炎、びらん性食道炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD)、Barrett 食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃MALTリンパ腫、あるいは胃酸過多の臨床上有用な予防・治療剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤などを提供することができる。化合物 (I) は、毒性が低く、水溶性、体内動態、薬効発現の面でも優れているので、医薬として有用である。化合物 (I) は、酸性条件下でも安定であるため、腸溶製剤にすることなく通常の錠剤等として経口投与することができる。このため、錠剤等の製剤を小さくすることができることか

ら、嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなるという利点を有する。しかも、腸溶製剤のような徐放効果はないので、胃酸分泌抑制作用の発現が速く、痛み等の症状の改善が速い。

[発明の詳細な説明]

【0030】

式(I)中、環Aは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個有する、飽和もしくは不飽和の5員複素環を示す。環Aの具体例としては、チオフエン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソチアゾール環、チアゾール環、イソオキサゾール環、オキサゾール環、オキサゾリン環(例、2-オキサゾリン環、3-オキサゾリン環、4-オキサゾリン環)、オキサゾリジン環、チアゾリン環、チアゾリジン環、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、フラザン環、オキサジアゾール環(例、1,2,3-オキサジアゾール環、1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環)、オキサジアゾリン環、オキサジアゾリジン環、チアジアゾール環(例、1,2,3-チアジアゾール環、1,2,4-チアジアゾール環、1,3,4-チアジアゾール環)、チアジアゾリン環、チアジアゾリジン環(例、1,3,4-チアジアゾリジン環)、トリアゾール環(例、1,2,3-トリアゾール環、1,2,4-トリアゾール環)、トリアゾリン環(例、1,2,3-トリアゾリン環、1,2,4-トリアゾリン環)、トリアゾリジン環(例、1,2,3-トリアゾリジン環、1,2,4-トリアゾリジン環)、テトラゾール環、テトラヒドロフラン環などが挙げられる。

【0031】

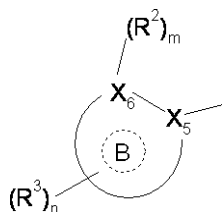
別の態様では、式(I)中、環Aは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個有する、飽和もしくは不飽和の5員複素環を示す。環Aの具体例としては、チオフエン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソチアゾール環、チアゾール環、イソオキサゾール環、オキサゾール環、オキサゾリン環(例、2-オキサゾリン環、3-オキサゾリン環、4-オキサゾリン環)、オキサゾリジン環、チアゾリン環、チアゾリジン環、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、フラザン環、オキサジアゾール環(例、1,2,3-オキサジアゾール環、1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環)、オキサジアゾリン環、オキサジアゾリジン環、チアジアゾール環(例、1,2,3-チアジアゾール環、1,2,4-チアジアゾール環、1,3,4-チアジアゾール環)、チアジアゾリン環、チアジアゾリジン環(例、1,3,4-チアジアゾリジン環)、トリアゾール環(例、1,2,3-トリアゾール環、1,2,4-トリアゾール環)、テトラゾール環、テトラヒドロフラン環などが挙げられる。

【0032】

ここで、 $-SO_2-R^1$ で示される基が結合する環Aの環構成原子(X_1)および

【0033】

【化10】



【0034】

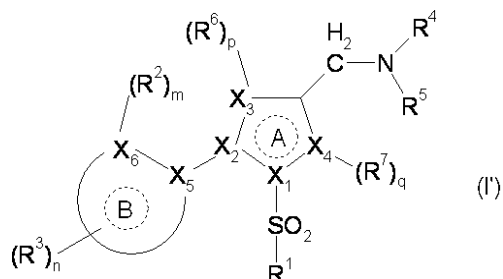
で示される基が結合する環Aの環構成原子(X_2)は、同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子を示す。

【0035】

環Aの環構成原子 X_3 および X_4 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。ここで、環構成原子 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のとき、それぞれの環構成原子は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる置換基を有していてもよい。ここで、環構成原子 X_3 上の置換基を R^6 、環構成原子 X_4 上の置換基を R^7 で表すと、化合物(I)は、式

【0036】

【化11】



10

【0037】

(式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、 p は0または1を、 q は0または1を、その他の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と表すことができる(以下、化合物(I')と称する場合がある)。

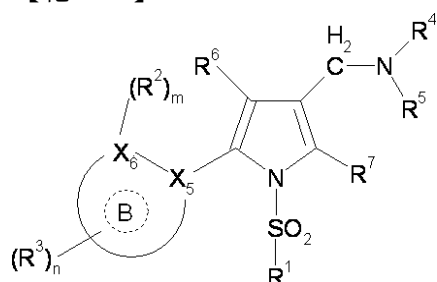
20

【0038】

なお、環Aに関し、 X_1 が窒素原子であるピロール環は環Aから除かれる。すなわち、化合物(I)あるいは化合物(I')には、式

【0039】

【化12】



30

【0040】

(式中の各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物は包含されない。

40

【0041】

R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 sec -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、イソヘキシル等の C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

【0042】

該アルキル基の置換基としては、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)ヒドロキシ、(5)1ない

50

し3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を有していてもよいC₁ - 6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ等)、(6)C₆ - 1₄アリールオキシ(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、(7)C₇ - 1₆アラルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ等)、(8)メルカプト、(9)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を有していてもよいC₁ - 6アルキルチオ(例、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、(10)C₆ - 1₄アリールチオ(例、フェニルチオ、ナフチルチオ等)、(11)C₇ - 1₆アラルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2,2-ジフェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオ等)、(12)アミノ、(13)モノ-C₁ - 6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(14)モノ-C₆ - 1₄アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(15)モノ-C₇ - 1₆アラルキルアミノ(例、ベンジルアミノ等)、(16)ジ-C₁ - 6アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(17)ジ-C₆ - 1₄アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、(18)ジ-C₇ - 1₆アラルキルアミノ(例、ジベンジルアミノ等)、(19)ホルミル、(20)C₁ - 6アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、(21)C₆ - 1₄アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(22)カルボキシル、(23)C₁ - 6アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(24)C₆ - 1₄アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、(25)カルバモイル、(26)チオカルバモイル、(27)モノ-C₁ - 6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(28)ジ-C₁ - 6アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(29)C₆ - 1₄アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、(30)C₁ - 6アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(31)C₆ - 1₄アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、(32)C₁ - 6アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(33)C₆ - 1₄アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、(34)ホルミルアミノ、(35)C₁ - 6アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)、(36)C₆ - 1₄アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、(37)C₁ - 6アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、(38)C₁ - 6アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、(39)C₆ - 1₄アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、(40)C₁ - 6アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、(41)C₆ - 1₄アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、(42)C₁ - 6アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、(43)モノ-C₁ - 6アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、(44)ジ-C₁ - 6アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメ

10

20

30

40

50

チルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、(45) C_{6-14} アリー
ルカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキ
シ等)、(46) 炭素原子と1個の窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子か
ら選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和
環状アミノ(例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリ
ノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等)、(47) 炭素原子以外に窒
素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含
む5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-
ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル
、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノ
リル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-
ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-
ベンゾ[b]フラニル等)、(48) C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ
シ、エチレンジオキシ等)、(49) C_{3-7} シクロアルキル(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、シクロヘプチル等)等が挙げられる
。

【0043】

置換基の数は1ないし3個である。

【0044】

R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒
素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「アシル基」としては、有機カルボン
酸から誘導される炭素数1ないし20のアシル基が挙げられる。例えば、 C_{1-7} アルカ
ノイル基(例、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノ
イル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等の C_{1-6} アルキルカルボニル等)、 C_{6-14}
アリールカルボニル基(例、ベンゾイル、ナフタレンカルボニル等)、 C_{1-6} アルコ
キシカルボニル基(例、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、*sec*-
ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等)、 C_{6-14} アリールオキ
シカルボニル基(例、フェノキシカルボニル等)、 C_{7-19} アラルキルカルボニル
基(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニルなど
のフェニル- C_{1-4} アルキルカルボニル；ベンズヒドリルカルボニル；ナフチルエチ
ルカルボニルなどのナフチル- C_{1-4} アルキルカルボニル等)、 C_{7-19} アラルキ
ルオキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- C_{1-4} アル
キルオキシカルボニル等)、5もしくは6員複素環カルボニル基またはその縮合した
複素環カルボニル基(例、2-または3-ピロリルカルボニルなどのピロリルカルボニ
ル；3-、4-または5-ピラゾリルカルボニルなどのピラゾリルカルボニル；2-、4-
または5-イミダゾリルカルボニルなどのイミダゾリルカルボニル；1, 2, 3-トリ
アゾール-4-イルカルボニル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イルカルボニルなどの
トリアゾリルカルボニル；1*H*-または2*H*-テトラゾール-5-イルカルボニルなどの
テトラゾリルカルボニル；2-または3-フリルカルボニルなどのフリルカルボニル；2
-または3-チエニルカルボニルなどのチエニルカルボニル；2-、4-または5-オキ
サゾリルカルボニルなどのオキサゾリルカルボニル；3-、4-または5-イソキサゾリ
ルカルボニルなどのイソキサゾリルカルボニル；1, 2, 3-オキサジアゾール-4-ま
たは5-イルカルボニル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-または5-イルカルボニ
ル、1, 2, 5-オキサジアゾール-3-または4-イルカルボニル、1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-イルカルボニルなどのオキサジアゾリルカルボニル；2-、4-また
は5-チアゾリルカルボニルなどのチアゾリルカルボニル；3-、4-または5-イソチ
アゾリルカルボニルなどのイソチアゾリルカルボニル；1, 2, 3-チアジアゾール-4-
または5-イルカルボニル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-または5-イルカルボ
ニル、1, 2, 5-チアジアゾール-3-または4-イルカルボニル、1, 3, 4-チア

10

20

30

40

50

ジアゾール-2-イルカルボニルなどのチアジアゾリルカルボニル；2-または3-ピロリジニルカルボニルなどのピロリジニルカルボニル；2-、3-または4-ピリジルカルボニルなどのピリジルカルボニル；2-、3-または4-ピリジル-N-オキシドカルボニルなどの窒素原子が酸化されたピリジルカルボニル；3-または4-ピリダジニルカルボニルなどのピリダジニルカルボニル；3-、4-、5-または6-ピリダジニル-N-オキシドカルボニルなどの1個または両方の窒素原子が酸化されたピリダジニルカルボニル；2-、4-または5-ピリミジニルカルボニルなどのピリミジニルカルボニル；2-、4-、5-または6-ピリミジニル-N-オキシドカルボニルなどの1個または両方の窒素原子が酸化されたピリミジニルカルボニル；ピラジニルカルボニル；2-、3-または4-ピペリジルカルボニルなどのピペリジルカルボニル；ピペラジニルカルボニル；3H-インドール-2-または3-イルカルボニルなどのインドリルカルボニル；2-、3-または4-ピラニルカルボニルなどのピラニルカルボニル；2-、3-または4-チオピラニルカルボニルなどのチオピラニルカルボニル；3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリルカルボニルなどのキノリルカルボニル；イソキノリルカルボニル；ピリド〔2, 3-d〕ピリミジニルカルボニル（例、ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イルカルボニル）；1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニルカルボニルなどのナフチリジニルカルボニル（例、1, 5-ナフチリジン-2-または3-イルカルボニル）；チエノ〔2, 3-d〕ピリジルカルボニル（例、チエノ〔2, 3-d〕ピリジン-3-イルカルボニル）；ピラジノキノリルカルボニル（例、ピラジノ〔2, 3-b〕キノリン-2-イルカルボニル）；クロメニルカルボニル（例、2H-クロメン-2-または3-イルカルボニル等）等の窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（モノまたはジオキシド化されていてもよい）などのヘテロ原子を1ないし4個含む5もしくは6員複素環-カルボニル基）、5もしくは6員複素環-アセチル基（例、2-ピロリルアセチル、3-イミダゾリルアセチル、5-イソオキサゾリルアセチル等の窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（モノまたはジオキシド化されていてもよい）などから選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5もしくは6員複素環-アセチル基）等が用いられる。

【0045】

アシル基の置換基に関し、例えば、上記アシル基が、 C_{1-7} アルカノイル基または C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基の場合、アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ等の C_{1-4} アルキルチオなど）、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、*tert*-ブトキシ、 n -ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシなど）、ニトロ基、アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニルなど）、アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、 n -プロピルアミノ、 n -ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノ、 n -ペンチルアミノ、 n -ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ-（ n -プロピル）アミノ、ジ-（ n -ブチル）アミノ等のモノ-もしくはジ- C_{1-6} アルキルアミノなど）、アルコキシイミノ基（例、メトキシイミノ、エトキシイミノ、 n -プロポキシイミノ、*tert*-ブトキシイミノ、 n -ヘキシルオキシイミノ等の C_{1-6} アルコキシイミノなど）およびヒドロキシイミノから選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい。

【0046】

また、上記アシル基が C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、 C_{7-19} アラルキル-カルボニル基、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル基、5もしくは6員複素環-カルボニル基またはその縮合した複素環-カルボニル基、あるいは5もしくは6員複素環-アセチル基の場合、アルキル基（例、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*te*

10

20

30

40

50

tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルなどの C_{1-6} アルキルなど)、シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-6} シクロアルキルなど)、アルケニル基(例、アリル、イソプロペニル、イソブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニルなど)、アルキニル基(例、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの C_{2-6} アルキニルなど)、アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、tert-ブトキシ、n-ヘキシルオキシなどの C_{1-6} アルコキシなど)、アシル基[例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどの C_{1-7} アルカノイル;ベンゾイル、ナフタレンカルボニルなどの C_{6-14} アリールカルボニル;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、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどの C_{1-6} アルコキシカルボニル;フェノキシカルボニルなどの C_{6-14} アリールオキシカルボニル;フェニル- C_{1-4} アルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニルなど)などの C_{7-19} アラルキルカルボニル;フェニル- C_{1-4} アルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)などの C_{7-19} アラルキルオキシカルボニルなど]、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、スルファモイル、メルカプト、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)およびアルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソブチルチオなどの C_{1-4} アルキルチオなど)から選ばれる1~5個(好ましくは1~3個)の置換基で置換されていてもよい。

10

20

【0047】

R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、

—OR⁸(式中、 R^8 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を示す。)で表される基が挙げられる。

【0048】

R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等)が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状または環状炭化水素基等が好ましい。

30

【0049】

上記「アルキル」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。

【0050】

上記「アルケニル」としては、例えば、 C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等)等が挙げられる。

40

【0051】

上記「アルキニル」としては、例えば、 C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等)等が挙げられる。

【0052】

上記「シクロアルキル」としては、例えば、 C_{3-7} シクロアルキル(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、シクロヘプチル等)等が挙げられる。

50

【0053】

上記「アリール」としては、例えば、 C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）等が挙げられる。

【0054】

上記「アラルキル」としては、例えば、 C_{7-16} アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等のフェニル- C_{1-6} アルキル、ナフチル- C_{1-6} アルキル、ジフェニル- C_{1-4} アルキル等）等が挙げられる。

【0055】

上記「炭化水素基」がアルキル、アルケニルまたはアルキニルの場合、（1）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、（2）ニトロ、（3）シアノ、（4）ヒドロキシ、（5）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ等）、（6） C_{6-14} アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等）、（7） C_{7-16} アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2, 2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ等）、（8）メルカプト、（9）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、（10） C_{6-14} アリールチオ（例、フェニルチオ、ナフチルチオ等）、（11） C_{7-16} アラルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2, 2-ジフェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオ等）、（12）アミノ、（13）モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、（14）モノ- C_{6-14} アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、（15）モノ- C_{7-16} アラルキルアミノ（例、ベンジルアミノ等）、（16）ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、（17）ジ- C_{6-14} アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、（18）ジ- C_{7-16} アラルキルアミノ（例、ジベンジルアミノ等）、（19）ホルミル、（20） C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、（21） C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、（22）カルボキシル、（23） C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、（24） C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、（25）カルバモイル、（26）チオカルバモイル、（27）モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、（28）ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、（29） C_{6-14} アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、（30） C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、（31） C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、（32） C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、（33） C_{6-14} アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、（34）ホルミル

10

20

30

40

50

アミノ、(35) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、(36) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、(37) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、(38) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、(39) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、(40) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、(41) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、(42) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、(43) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、(44) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、(45) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、(46) 炭素原子と1個の窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ (例、ピロリジン-1-イル、ピペリジン、ピペラジン-1-イル、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等)、(47) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、(48) C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(49) C_{3-7} シクロアルキル (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、シクロヘプチル等) 等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0056】

また、上記「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(2) ニトロ、(3) シアノ、(4) ヒドロキシ、(5) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ等)、(6) C_{6-14} アリールオキシ (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、(7) C_{7-16} アラルキルオキシ (例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2, 2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ等)、(8) メルカプト、(9) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、(10) C_{6-14} アリールチオ (例、フェニルチオ、ナフチルチオ等)、(11) C_{7-16} アラルキルチオ (例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2, 2-ジフェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオ等)、(12) アミノ、(13) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(14) モノ- C_{6-14} アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナ

10

20

30

40

50

フチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(15) モノ- C_{7-16} アラルキルアミノ (例、ベンジルアミノ等)、(16) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(17) ジ- C_{6-14} アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、(18) ジ- C_{7-16} アラルキルアミノ (例、ジベンジルアミノ等)、(19) ホルミル、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、(21) C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(22) カルボキシル、(23) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(24) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、(25) カルバモイル、(26) チオカルバモイル、(27) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(28) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(29) C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、(30) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等)、(31) C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、(32) C_{1-6} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(33) C_{6-14} アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、(34) ホルミルアミノ、(35) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、(36) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、(37) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ等)、(38) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、(39) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、(40) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、(41) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、(42) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ等)、(43) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、(44) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、(45) C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、(46) 炭素原子と1個の窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7員飽和環状アミノ (例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等)、(47) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基 (例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、(48) オキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基 (例、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル等)、(49) C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(50) C_{3-7} シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロ

10

20

30

40

50

ペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、(51)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ヒドロキシおよび非芳香族複素環基(例、1-ピロリジニル)から選ばれる1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、ヒドロキシメチル、1-ピロリジニルメチル等)、(52)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を有していてもよい C_{2-6} アルケニル(例、アリル、イソプロペニル、イソブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル等)、(53) C_{2-6} アルキニル(例、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニル等)、(54)モノ- C_{3-7} シクロアルキル-カルバモイル(例、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル等)、(55)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員複素環-カルボニル(例、4-モルホリノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル等)等から選ばれる1ないし5個(好ましくは1ないし3個)の置換基で置換されていてもよい。

【0057】

別の態様では、上記「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合、好ましくは、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)ヒドロキシ、(5)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、フルオロメトキシ等)、(6) C_{6-14} アリールオキシ(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等)、(7) C_{7-16} アラルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ等)、(8)メルカプト、(9)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等)、(10) C_{6-14} アリールチオ(例、フェニルチオ、ナフチルチオ等)、(11) C_{7-16} アラルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ、1-ナフチルメチルチオ、2-ナフチルメチルチオ、2,2-ジフェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、5-フェニルペンチルチオ等)、(12)アミノ、(13)モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、(14)モノ- C_{6-14} アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、(15)モノ- C_{7-16} アラルキルアミノ(例、ベンジルアミノ等)、(16)ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(17)ジ- C_{6-14} アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、(18)ジ- C_{7-16} アラルキルアミノ(例、ジベンジルアミノ等)、(19)ホルミル、(20) C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、(21) C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、(22)カルボキシル、(23) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等)、(24) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、(25)カルバモイル、(26)チオカルバモイル、(27)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(28)ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(29) C_{6-14} アリール-

カルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、（30）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等）、（31） C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、（32） C_{1-6} アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、（33） C_{6-14} アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、（34）ホルミルアミノ、（35） C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、（36） C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、（37） C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、（38） C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、（39） C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、（40） C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、（41） C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、（42） C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、（43）モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、（44）ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、（45） C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、（46）炭素原子と1個の窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（例、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等）、（47）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、（48） C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、（49） C_{3-7} シクロアルキル（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、シクロヘプチル等）、（50）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）およびヒドロキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等）、（51）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を有していてもよい C_{2-6} アルケニル（例、アリル、イソプロペニル、イソブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル等）、（52） C_{2-6} アルキニル（例、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、3-ペンチニル、3-ヘキシニル等）、（53）モノ- C_{3-7} シクロアルキル-カルバモイル（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル等）、（54）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員複素環-カルボニル（例、4-モルホリノカルボニル等）等から選ばれる1ないし5個（好ましくは1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0058】

R⁸で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（モノまたはジオキシド化されていてもよい）などのヘテロ原子を1ないし4個含む3ないし8員複素環基（好ましくは5または6員複素環基）；および炭素原子以外に窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（モノまたはジオキシド化されていてもよい）などのヘテロ原子を1ないし4個含む3ないし8員複素環基（好ましくは5または6員複素環基）と、ベンゼン環または炭素原子以外に窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（モノまたはジオキシド化されていてもよい）などのヘテロ原子を1ないし4個含む3ないし8員複素環（好ましくは5または6員複素環）とが縮合した基、好ましくは、該5～6員複素環基と、炭素原子以外に窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子（モノまたはジオキシド化されていてもよい）などのヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5または6員環とが縮合した基、が挙げられる。

10

【0059】

具体的には、アジリジニル（例、1－または2－アジリジニル）、アジリニル（例、1－または2－アジリニル）、アゼチル（例、2－、3－または4－アゼチル）、アゼチジニル（例、1－、2－または3－アゼチジニル）、パーヒドロアゼピニル（例、1－、2－、3－または4－パーヒドロアゼピニル）、パーヒドロアゾシニル（例、1－、2－、3－、4－または5－パーヒドロアゾシニル）、ピロリル（例、1－、2－または3－ピロリル）、ピラゾリル（例、1－、3－、4－または5－ピラゾリル）、イミダゾリル（例、1－、2－、4－または5－イミダゾリル）、トリアゾリル（例、1、2、3－トリアゾール－1－、4－または5－イル、1、2、4－トリアゾール－1－、3－、4－または5－イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール－1－、2－または5－イル）、フリル（例、2－または3－フリル）、チエニル（例、2－または3－チエニル）、硫黄原子が酸化されたチエニル（例、2－または3－チエニル－1、1－ジオキシド）、オキサゾリル（例、2－、4－または5－オキサゾリル）、イソキサゾリル（例、3－、4－または5－イソキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1、2、3－オキサジアゾール－4－または5－イル、1、2、4－オキサジアゾール－3－または5－イル、1、2、5－オキサジアゾール－3－イル、1、3、4－オキサジアゾール－2－イル）、チアゾリル（例、2－、4－または5－チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3－、4－または5－イソチアゾリル）、チアジアゾリル（例、1、2、3－チアジアゾール－4－または5－イル、1、2、4－チアジアゾール－3－または5－イル、1、2、5－チアジアゾール－3－イル、1、3、4－チアジアゾール－2－イル）、ピロリジニル（例、1－、2－または3－ピロリジニル）、ピリジル（例、2－、3－または4－ピリジル）、窒素原子が酸化されたピリジル（例、2－、3－または4－ピリジル－N－オキシド）、ピリダジニル（例、3－または4－ピリダジニル）、窒素原子の一方または両方が酸化されたピリダジニル（例、3－、4－、5－または6－ピリダジニル－N－オキシド）、ピリミジニル（例、2－、4－または5－ピリミジニル）、窒素原子の一方または両方が酸化されたピリミジニル（例、2－、4－、5－または6－ピリミジニル－N－オキシド）、ピラジニル、ピペリジル（例、1－、2－、3－または4－ピペリジル）、ピペラジニル（例、1－または2－ピペラジニル）、インドリル（例、3H－インドール－2－、3－、4－、5－、6－または7－イル）、ピラニル（例、2－、3－または4－ピラニル）、チオピラニル（例、2－、3－または4－チオピラニル）、硫黄原子が酸化されたチオピラニル（例、2－、3－または4－チオピラニル－1、1－ジオキシド）、モルホリニル（例、2－、3－または4－モルホリニル）、チオモルホリニル、キノリル（例、2－、3－または4－キノリル）、イソキノリル、ピリド〔2、3－d〕ピリミジニル（例、ピリド〔2、3－d〕ピリミジン－2－イル）、1、5－、1、6－、1、7－、1、8－、2、6－または2、7－ナフチリジニルなどのナフチリジニル（例、1、5－ナフチリジン－2－または3－イル）、チエノ〔2、3－d〕ピリジル（例、チエノ〔2、3－d〕ピ

20

30

40

50

リジン-3-イル)、ピラジノキノリル(例、ピラジノ〔2, 3-d〕キノリン-2-イル)、クロメニル(例、2H-クロメン-2-または3-イル)、2-ベンゾ〔b〕チエニル、3-ベンゾ〔b〕チエニル、2-ベンゾ〔b〕フラニル、3-ベンゾ〔b〕フラニルなどが用いられる。

【0060】

該「複素環基」の「置換基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。該置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0061】

R^8 で示される「アシル基」としては、 R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「アシル基」と同様の基が挙げられる。

【0062】

R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「置換されていてもよいメルカプト基」としては、

— SR^9 (式中、 R^9 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を示す。)で表される基が挙げられる。

【0063】

R^9 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

【0064】

R^9 で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様の基が挙げられる。

【0065】

R^9 で示される「アシル基」としては、 R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「アシル基」と同様の基が挙げられる。

【0066】

R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」としては、

— $NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、それぞれ、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を示す。)で表される基が挙げられる。

【0067】

R^{10} または R^{11} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

【0068】

R^{10} または R^{11} で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様の基が挙げられる。

【0069】

R^{10} または R^{11} で示される「アシル基」としては、 R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「アシル基」と同様の基が挙げられる。

【0070】

R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0071】

式(I)中、環Bは、環構成原子として X_5 および X_6 を有する環状基を示す。環Bは、置換基 R^2 、置換基 R^3 を有していてもよい。 X_5 は、炭素原子または窒素原子を、 X_6 は、炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示す。 X_5 および X_6 は、それぞれ隣接する環構成原子である。

【0072】

R^2 は、 X_6 が炭素原子または窒素原子のときに有していてもよい置換基を示す。

【0073】

ここで、環Bがアリール基またはヘテロアリール基のとき、環Bの環構成原子 X_6 は置換基 R^2 を有することが好ましいが、環Bがアリール基およびヘテロアリール基以外の環状基であるとき、例えば脂環式炭化水素基または非芳香族複素環基のとき、 X_6 は置換基 R^2 を有していてもよいし、有していなくてもよい。

【0074】

R^3 は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示す。

【0075】

環Bで示される「環状基」としては、アリール基、脂環式炭化水素基および複素環基が挙げられる。

【0076】

上記「アリール基」としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基が挙げられる。

【0077】

上記「脂環式炭化水素基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、パーヒドロナフチル、パーヒドロアントラニル、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプチル等の C_{3-14} シクロアルキル基（好ましくは C_{3-7} シクロアルキル基）、シクロプロペニル、シクロブテン-1-または3-イル、シクロペンテン-1-、3-または4-イル、シクロヘキセン-1-または3-イル等の C_{3-14} シクロアルケニル基（好ましくは C_{3-7} シクロアルケニル基）等が挙げられる。

【0078】

上記「複素環基」としては、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモモルホリン、ホモピペラジン等の炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子等から選ばれるヘテロ原子を1~3個含む4~7員非芳香族複素環基；ピロリル（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、イミダゾリル（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、トリアゾリル（例、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル, 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル, 1, 2, 3-トリアゾール-5-イル, 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル, 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル, 1, 2, 4-トリアゾール-4-イル, 1, 2, 4-トリアゾール-5-イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-、2-または5-イル）、フリル（例、2-または3-フリル）、チエニル（例、2-または3-チエニル）、オキサゾリル（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例、3-、4-または5-イソキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-または5-イル, 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-または5-イル, 1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル, 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、チアゾリル（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3-、4-または5-イソチアゾリル）、チアジアゾリル（例、1, 2, 3-チアジアゾール-4-または5-イル, 1, 2, 4-チアジアゾール-3-または5-イル, 1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル, 1, 3, 4-チアジアゾール-

10

20

30

40

50

ル-2-イル)、ピリジル(例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピリダジニル(例、1-、3-または4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例、1-、2-、4-または5-ピリミジニル)、ピラジニル(例、1-または2-ピラジニル)、ベンゾフリル(例、2-または3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2-または3-ベンゾチエニル)、イソインドリル(例、1-または3-イソインドリル)、ベンズイミダゾリル(例、2-ベンズイミダゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾイソオキサゾリル(例、3-ベンゾイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例、3-ベンゾイソチアゾリル)、シンノリニル(例、3-または4-シンノリニル)、キナゾリニル(例、2-または4-キナゾリニル)、キノキサリニル(例、2-または3-キノキサリニル)、フタラジニル(例、1-または4-フタラジニル)、プテリジニル、インドリル(例、3H-インドール-2-、3-、4-、5-、6-または7-イル)、キノリル(例、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリル)、イソキノリル(例、1-、3-または4-イソキノリル)、ピリド〔2, 3-d〕ピリミジニル(例、ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イル)、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニルなどのナフチリジニル(例、1, 5-ナフチリジン-2-または3-イル)、チエノ〔2, 3-d〕ピリジル(例、チエノ〔2, 3-d〕ピリジン-3-イル)、ピラジノキノリル(例、ピラジノ〔2, 3-d〕キノリン-2-イル)、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔2, 1-b〕チアゾリル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕イミダゾリル、イミダゾ〔2, 1-b〕(1, 3, 4)チアジアゾリル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジニル、ピラゾロ〔5, 1-b〕チアゾリル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジルなどのヘテロアリアル基(好ましくは、5~6員芳香族複素環基またはその縮合環基)が挙げられる。

【0079】

式(I)中、 R^1 は、置換基を有していてもよい環状基を示す。 R^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」としては、それぞれ置換基を有していてもよい、アリアル基、脂環式炭化水素基および複素環基が挙げられる。

【0080】

上記「アリアル基」としては、環Bとして例示した「アリアル基」と同様の基が挙げられる。

【0081】

該「アリアル基」の置換基としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」がシクロアルキル、アリアルまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。

【0082】

該置換基は置換可能な位置に有していてもよく、置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0083】

上記「脂環式炭化水素基」としては、環Bとして例示した「脂環式炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

【0084】

該「脂環式炭化水素基」の置換基としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」がシクロアルキル、アリアルまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。

【0085】

該置換基は置換可能な位置に有していてもよく、置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0086】

上記「複素環基」としては、環Bとして例示した「複素環基」と同様の基が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0087】

該「複素環基」の置換基としては、上記 R^8 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」がシクロアルキル、アリールまたはアラルキルである場合に有していてもよい置換基と同様の置換基が挙げられる。

【0088】

該置換基は置換可能な位置に有していてもよく、置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。

【0089】

式(I)中、 R^2 は、 X_6 が炭素原子または窒素原子のときに有していてもよい置換基を示す。

10

【0090】

R^2 の置換位置は、環Bで示される「環状基」がアリール基またはヘテロアリール基であるときの本発明化合物の活性発現にとって極めて重要である。

【0091】

R^2 で示される「置換基」としては、電子求引性基、電子供与基が挙げられ、特に電子求引性基が好ましい。

【0092】

本発明の一態様として、特に、 X_5 が炭素原子であり、かつ環Bが塩基性の環状基（例えば、イミダゾリル、ピラゾリルなどの塩基性5員複素環基、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどの塩基性6員複素環基など）の場合、 R^2 で示される「置換基」としては、電子求引性基が好ましい。

20

【0093】

一方、 X_5 が窒素原子である場合、あるいは環Bが塩基性の環状基でない場合は、 R^2 は電子求引性基でなくてもよい。

【0094】

該電子求引性基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、シアノ基、アシル基、オキソ基、ハロゲノアルキル基（例、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル等のハロゲノ (C_{1-3}) アルキル基等）などが挙げられる。

【0095】

別の態様では、電子求引性基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、シアノ基、アシル基、ハロゲノアルキル基（例、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル等のハロゲノ (C_{1-3}) アルキル基等）などが挙げられる。

30

【0096】

前記「アシル基」としては、置換されていてもよいカルボン酸、置換されていてもよいオキシカルボン酸、置換されていてもよいスルホン酸、置換されていてもよいスルフィン酸等から由来するアシル基等が挙げられ、例えば、式 $-S(O)_r-R^{12}$ （式中、 r は1または2を、 R^{12} は、水酸基、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基、式 $-COOR^{13}$ （式中、 R^{13} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基、式 $-CONR^{14}R^{15}$ （式中、 R^{14} および R^{15} は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基、式 $-SO_2NH-R^{16}$ （式中、 R^{16} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基、式 $-CO-R^{17}$ （式中、 R^{17} は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す）で表される基などが挙げられる。

40

【0097】

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} または R^{17} で示される「置換基を有してい

50

てもよい炭化水素基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてよい炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

【0098】

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} または R^{17} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、上記 R^8 で示される「置換されていてよい複素環基」と同様の基が挙げられる。

【0099】

電子求引性基としては、上記した中でも、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、オキソ基またはトリフルオロメチル基が好ましい。

【0100】

別の態様では、電子求引性基としては、上記した中でも、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基またはトリフルオロメチル基が好ましい。

【0101】

該電子供与基としては、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{1-6} アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、式 $-NR^{18}R^{19}$ （式中、 R^{18} および R^{19} は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基を示す）で表される基などが挙げられる。 R^{18} または R^{19} で示されるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基が挙げられ、特に C_{1-3} アルキル基が好ましい。

【0102】

電子供与基としては、上記した中でも、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、 C_{1-3} アルコキシ基、および式 $-NR^{18}R^{19}$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基が好ましく、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルキルチオ基、および式 $-NR^{18}R^{19}$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表される基がより好ましい。中でも特にメチル基、エチル基、メトキシ基およびエトキシ基が好ましく、とりわけ特にメチル基およびエチル基が好ましい。

【0103】

R^2 で示される「置換基」としては、前記した中でも、例えば原子数が7個以下の比較的低分子量の電子求引性基あるいは電子供与基が好ましい。

【0104】

式 (I) 中、 R^3 は、置換されていてよいアルキル基、アシル基、置換されていてよいヒドロキシ基、置換されていてよいメルカプト基、置換されていてよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を示す。

【0105】

該「置換されていてよいアルキル基」、「アシル基」、「置換されていてよいヒドロキシ基」、「置換されていてよいメルカプト基」、「置換されていてよいアミノ基」および「ハロゲン原子」としては、前記 R^6 または R^7 で示されるか、あるいは、 X_3 および X_4 がそれぞれ炭素原子または窒素原子のときに X_3 および X_4 が有していてもよい「置換されていてよいアルキル基」、「アシル基」、「置換されていてよいヒドロキシ基」、「置換されていてよいメルカプト基」、「置換されていてよいアミノ基」および「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。

【0106】

式 (I) において、 R^3 は環 B の置換可能な位置に任意に有していてもよい。該置換基 R^3 の数（すなわち n ）は 0～3 個である。 n が 2 もしくは 3 であるとき、それぞれの R^3 は同一であってもよく、異なってもよい。好ましくは、0 から 2、より好ましくは 0 または 1 であり、中でも 0 が好ましい。

【0107】

式(I)中、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基を示すか、または R^4 および R^5 は隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成してもよい。

【0108】

R^4 または R^5 で示される「アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル基が挙げられ、 $C_1 - 3$ アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

【0109】

10

R^4 および R^5 は隣接する窒素原子とともに、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環(例、3-ヒドロシアゼチジン)を形成してもよい。

【0110】

好ましくは、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基である。

【0111】

mは、0または1を示すが、環Bがアリール基またはヘテロアリール基のとき、mは1を示す。

【0112】

なお、本願明細書において、 $m=1$ の場合は、 R^2 の置換基を有していることを、 $m=0$ の場合は R^2 の置換基を有していないこと(X_6 は無置換または $R^2=H$)を意味する。 $m=1$ のとき、 R^2 を1個有する場合の他、 X_6 において2個の置換基を有することが可能な場合は、2個の R^2 を有する場合も化合物(I)に包含される。

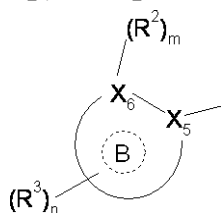
20

【0113】

すなわち、本願明細書において、化合物(I)または(I')の部分構造：

【0114】

【化13】



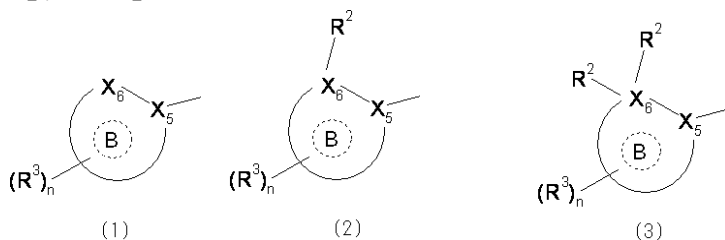
30

【0115】

としては、

【0116】

【化14】



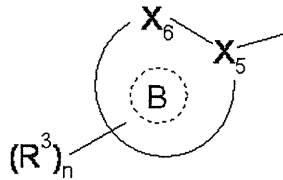
40

【0117】

(3)の場合に有する2個の R^2 は、同一または異なってもよい。)が挙げられる。即ち、環Bは、 X_6 が炭素原子または窒素原子であるとき、置換基 R^2 を有していてもよい。好ましくは、 X_6 が硫黄原子または酸素原子のとき、

【0118】

【化 1 5】



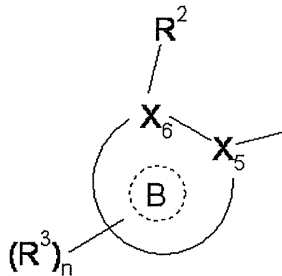
【 0 1 1 9】

であり、 X_6 が炭素原子または窒素原子のとき、

【 0 1 2 0】

10

【化 1 6】



【 0 1 2 1】

20

である。

【 0 1 2 2】

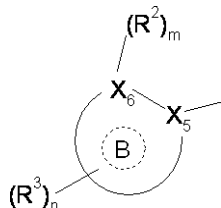
好ましい環Bとしては、 X_6 が炭素原子または窒素原子であるアリール基またはヘテロアリール基であり、かつ環構成原子 X_6 上に置換基 R^2 を有する。

【 0 1 2 3】

なお、本発明の一つの態様として、化合物 (I) または (I') の部分構造：

【 0 1 2 4】

【化 1 7】



30

【 0 1 2 5】

が、2-フルオロフェニル基または2-メチルフェニル基である化合物は除外されることがある。

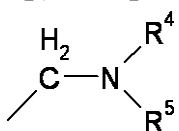
【 0 1 2 6】

式 (I) における部分構造：

【 0 1 2 7】

40

【化 1 8】

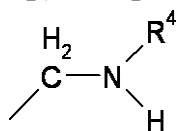


【 0 1 2 8】

の好ましい態様は、

【 0 1 2 9】

【化 19】



【0130】

(式中、 R^4 は、アルキル基を示す。)である。

【0131】

当該部分構造は、環Aの環構成原子 $X_1 \sim X_4$ 以外の炭素原子と結合する基である。

【0132】

化合物(I)あるいは(I')における各基の好ましい態様を以下に示す。

【0133】

環Aとしては、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソチアゾール環、チアゾール環、イソオキサゾール環、オキサゾール環、オキサゾリン環、オキサゾリジン環、チアゾリン環、チアゾリジン環、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、トリアゾール環、トリアゾリン環、トリアゾリジン環、フラザン環、テトラヒドロフラン環などが好ましく、チオフェン環、フラン環、ピロール環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環がより好ましい。

【0134】

別の態様では、環Aとしては、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソチアゾール環、チアゾール環、イソオキサゾール環、オキサゾール環、オキサゾリン環、オキサゾリジン環、チアゾリン環、チアゾリジン環、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、フラザン環、テトラヒドロフラン環などが好ましく、チオフェン環、フラン環、ピロール環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環がより好ましい。

【0135】

R^1 としては、(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ヒドロキシ、(iii)シアノ、(iv)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ヒドロキシおよび非芳香族複素環基(例、1-ピロリジニル等)から選ばれる1~5個(好ましくは1~3個)の置換基で置換されているもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシメチル、1-ピロリジニルメチル等)、(v)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で1~5個(好ましくは1~3個)置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi) C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)でモノまたはジ置換されているもよいアミノ、(vii)オキソ、(viii)カルバモイル、(ix)モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(x)ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)、(xiii)オキソで置換されているもよい非芳香族複素環基(例、1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル等)および(xiv)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員複素環-カルボニル(例、1-ピロリジニル-カルボニル等)から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されているもよい、 C_{6-14} アリール基、 C_{3-7} シクロアルキル基、4~7員非芳香族複素環基または5~6員芳香族複素環基もしくはそ

10

20

30

40

50

の縮合環基（例、5～6員芳香族複素環基と、ベンゼン環もしくは5～6員芳香族複素環との縮合環基）（例えば、フェニル、1－または2－ナフチルなどの C_{6-14} アリール基；シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-7} シクロアルキル基；1－、2－または3－ピロリジニル、1－、2－、3－または4－ペリリジルなどの4～7員非芳香族複素環基；2－または3－チエニル、2－または3－フリル、1－、2－または3－ピロリル、2－、4－または5－オキサゾリル、2－、4－または5－チアゾリル、1－、2－、4－または5－イミダゾリル、3－、4－または5－イソオキサゾリル、3－、4－または5－イソチアゾリル、1－、3－、4－または5－ピラゾリル、1－、2－、3－または4－ピリジニル（窒素原子はオキシド化されていてもよい）、1－、2－、4－または5－ピリミジニル、1－、3－または4－ピリダジニル、1－または2－ピラジニルなどの5～6員芳香族複素環基；2－または3－ベンゾフリル、2－または3－ベンゾチエニル、1－または3－イソインドリル、2－ベンズイミダゾリル、2－ベンゾオキサゾリル、3－ベンゾイソオキサゾリル、2－ベンゾチアゾリル、3－ベンゾイソチアゾリル、2－、3－または4－キノリル、1－、3－または4－イソキノリル、3－または4－シンノリニル、2－または4－キナゾリニル、2－または3－キノキサリニル、1－または4－フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニルなどの縮合環基など）が好ましい。

【0136】

中でも、(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ヒドロキシおよび非芳香族複素環基（例、1－ピロリジニル等）から選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシメチル、1－ピロリジニルメチル等）、(v) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、(vi) C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）、(xiii) オキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、1－ピロリジニル、2－オキソ-1－ピロリジニル等）および(xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員複素環-カルボニル（例、1－ピロリジニル-カルボニル等）から選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピロリジニル基（例、1－、2－または3－ピロリジニル）、ペリリジニル基（例、1－、2－、3－または4－ペリリジニル）、ピリジニル基（例、1－、2－、3－または4－ピリジニル、N-オキシド-4－ピリジニル）、ピラゾリル基（例、1－、3－、4－または5－ピラゾリル）、フリル基（例、2－または3－フリル）、チエニル基（例、2－または3－チエニル）、チアゾリル基（例、2－、4－または5－チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1－、2－、4－または5－イミダゾリル）、ピロリル基（1－、2－または3－ピロリル）が好ましく、特に、(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、(ii) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）および(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、

10

20

30

40

50

ヨウ素原子)で1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基またはピリジル基が好ましい。

【0137】

別の態様では、R¹としては、(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ヒドロキシ、(iii)シアノ、(iv)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(v)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi)C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii)オキソ、(viii)カルバモイル、(ix)モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(x)ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(xi)C₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)および(xii)C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)から選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、C₆₋₁₄アリール基、4~7員非芳香族複素環基または5~6員芳香族複素環基もしくはその縮合環基(例、5~6員芳香族複素環基と、ベンゼン環もしくは5~6員芳香族複素環との縮合環基)(例えば、フェニル、1-または2-ナフチルなどのC₆₋₁₄アリール基；1-、2-または3-ピロリジニル、1-、2-、3-または4-ピペリジルなどの4~7員非芳香族複素環基；2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-、2-または3-ピロリル、2-、4-または5-オキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、1-、2-、3-または4-ピリジル、1-、2-、4-または5-ピリミジニル、1-、3-または4-ピリダジニル、1-または2-ピラジニルなどの5~6員芳香族複素環基；2-または3-ベンゾフリル、2-または3-ベンゾチエニル、1-または3-イソインドリル、2-ベンズイミダゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、3-ベンゾイソオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、3-ベンゾイソチアゾリル、2-、3-または4-キノリル、1-、3-または4-イソキノリル、3-または4-シンノリニル、2-または4-キナゾリニル、2-または3-キノキサリニル、1-または4-フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニルなどの縮合環基など)が好ましい。

【0138】

中でも、(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ヒドロキシ、(iii)シアノ、(iv)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、(v)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で1~5個(好ましくは1~3個)置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、(vi)C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii)オキソ、(viii)カルバモイル

、(i x) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(x i) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等) および (x i i) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等) から選ばれる 1~3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、ピロリジニル基 (例、1-、2-または 3-ピロリジニル)、ピペリジル基 (例、1-、2-、3-または 4-ピペリジル)、ピリジル基 (例、1-、2-、3-または 4-ピリジル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または 5-ピラゾリル)、フリル基 (例、2-または 3-フリル)、チエニル基 (例、2-または 3-チエニル) が好ましく、特に、(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(i i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) および (i i i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等) から選ばれる 1~3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基またはピリジル基が好ましい。

10

【0139】

20

環 B としては、 C_{6-14} アリール基 (例、フェニル等)、 C_{3-7} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、5~6 員芳香族複素環基もしくはその縮合環基 (例、5~6 員芳香族複素環基とベンゼン環もしくは 5~6 員芳香族複素環との縮合環基) (例えば、2-または 3-チエニル、2-または 3-フリル、1-、2-または 3-ピロリル、2-、4-または 5-オキサゾリル、2-、4-または 5-チアゾリル、1-、2-、4-または 5-イミダゾリル、3-、4-または 5-イソオキサゾリル、3-、4-または 5-イソチアゾリル、1-、3-、4-または 5-ピラゾリル、1-、2-、3-または 4-ピリジル、1-、2-、4-または 5-ピリミジニル、1-、3-または 4-ピリダジニル、1-または 2-ピラジニルなどの 5~6 員芳香族複素環基；2-または 3-ベンゾフリル、2-または 3-ベンゾチエニル、1-または 3-イソインドリル、2-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、3-ベンゾイソオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル、3-ベンゾイソチアゾリル、2-、3-または 4-キノリル、1-、3-または 4-イソキノリル、3-または 4-シンノリニル、2-または 4-キナゾリニル、2-または 3-キノキサリニル、1-または 4-フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニルなどの縮合環基など) または 4~7 員非芳香族複素環基 (例、1-、2-または 3-ピロリジニル、1-、2-、3-または 4-ピペリジル等) が好ましい。

30

【0140】

中でも、 C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) または 5~6 員芳香族複素環基 (例えば、2-または 3-チエニル、2-または 3-フリル、1-、2-または 3-ピロリル、2-、4-または 5-オキサゾリル、2-、4-または 5-チアゾリル、1-、2-、4-または 5-イミダゾリル、3-、4-または 5-イソオキサゾリル、3-、4-または 5-イソチアゾリル、1-、3-、4-または 5-ピラゾリル、1-、2-、3-または 4-ピリジル、1-、2-、4-または 5-ピリミジニル、1-、3-または 4-ピリダジニル、1-または 2-ピラジニルなどの 5~6 員芳香族複素環基) が好ましく、特に、フェニル、または 1-、2-、3-または 4-ピリジルが好ましい。

40

【0141】

R^2 としては、(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(i i) シアノ、(i i i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) で 1~5 個 (好ましくは 1~3 個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)、(i v) C_{1-6} アルコキシ (

50

例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(v) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vi) カルバモイル、(vii) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(viii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(ix) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(x) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、(xi) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル等) および (xii) オキソから選ばれる基が好ましい。

10

【0142】

中でも、(i) ハロゲン原子、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iv) C_{1-6} アルコキシ、および (v) オキソから選ばれる基が好ましく、特に (i) ハロゲン原子、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび (iv) オキソから選ばれる基が好ましい。

【0143】

別の態様では、 R^2 としては、(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)、(iv) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(v) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vi) カルバモイル、(vii) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(viii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(ix) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(x) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等) および (xi) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル等) から選ばれる基が好ましい。

20

30

【0144】

中でも、(i) ハロゲン原子、(ii) シアノおよび (iii) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルから選ばれる基が好ましい。

【0145】

R^3 としては、(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) およびヒドロキシから選ばれる1~5個 (好ましくは1~3個) の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヒドロキシメチル等)、(iv) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、(v) C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vi) カルバモイル、(vii) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、(viii) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、(ix) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(x) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等) および (xi) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル等) から選ばれる基が好ましい。

40

50

【0146】

中でも、(i) ハロゲン原子、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよいC₁～₆アルキルおよび(iv) C₁～₆アルコキシから選ばれる基が好ましい。

【0147】

別の態様では、R³としては、(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよいC₁～₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、(iv) C₁～₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、(v) C₁～₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vi) カルバモイル、(vii) モノ-C₁～₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、(viii) ジ-C₁～₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、(ix) C₁～₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、(x) C₁～₆アルキル-カルボニルアミノ（例、アセチルアミノ等）および(xi) C₁～₆アルキル-カルボニル（例、アセチル等）から選ばれる基が好ましい。

【0148】

中でも、(i) ハロゲン原子、(ii) シアノ、(iii) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよいC₁～₆アルキルおよび(iv) C₁～₆アルコキシから選ばれる基が好ましい。

【0149】

mは0または1を示すが、環Bがアリール基またはヘテロアリール基であるとき、mは1である。

【0150】

nとしては、0から2が好ましく、特に0または1が好ましく、より好ましくは0である。

【0151】

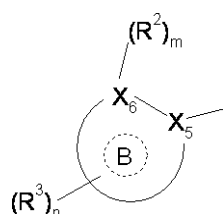
本明細書においてn=0の場合とは、R³の置換基を有していないこと（無置換またはR³=H）を意味する。

【0152】

化合物(I)または(I')の部分構造：

【0153】

【化20】



【0154】

は、好ましくは、

【0155】

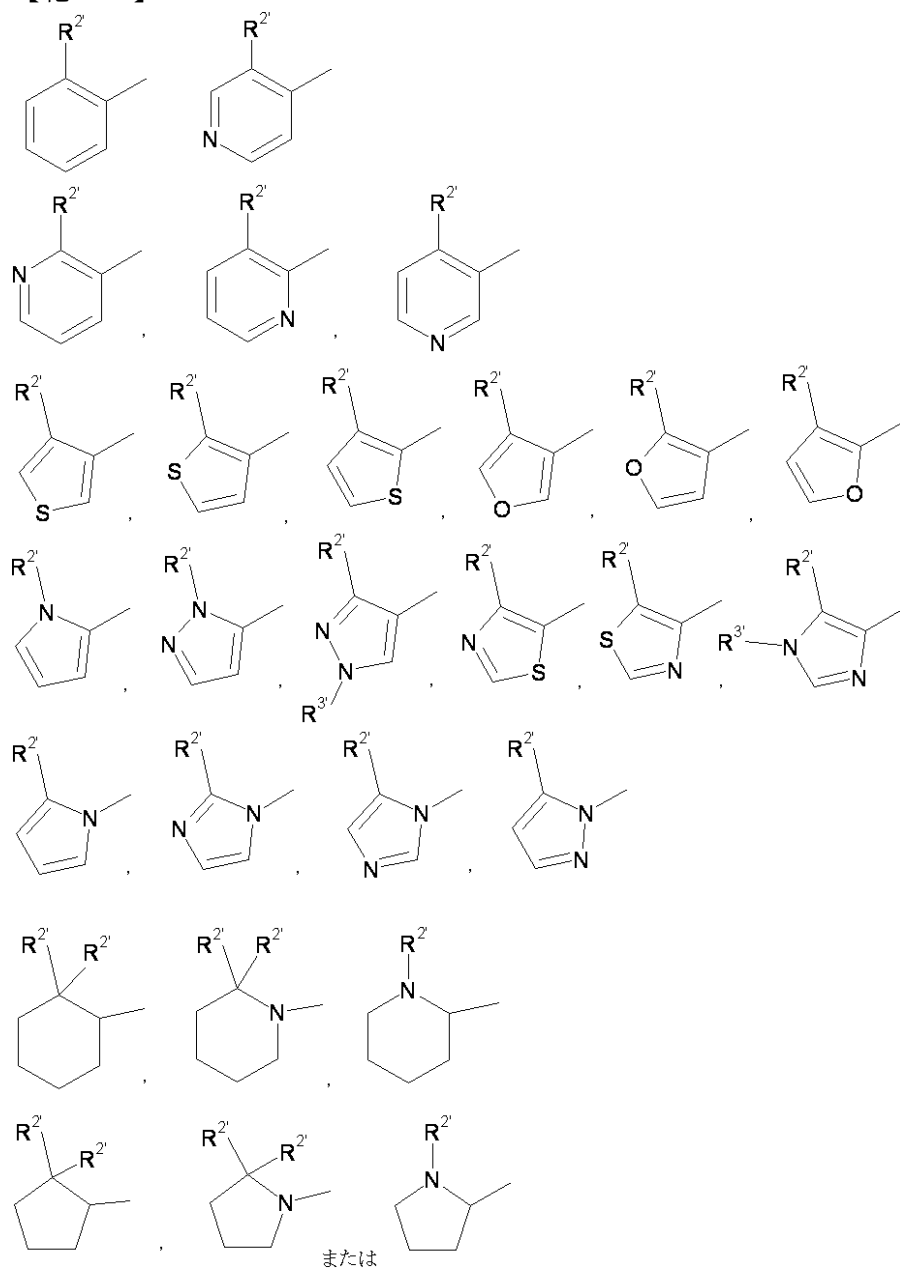
10

20

30

40

【化 2 1】



10

20

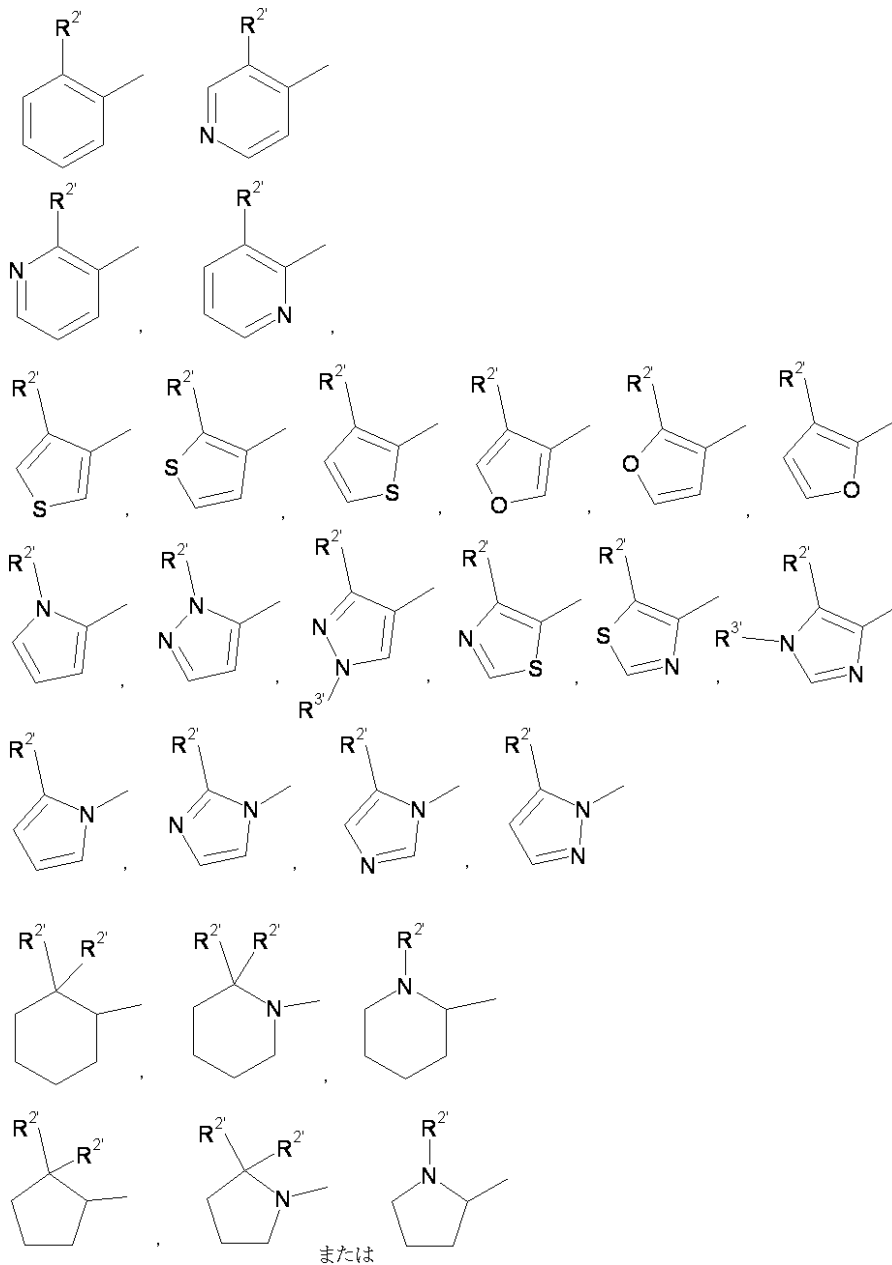
30

【0156】

(式中、 $R^{2'}$ は水素原子または R^2 を示し、 $R^{3'}$ は水素原子または R^3 を示す。) であり、より好ましくは、

【0157】

【化 2 2】



【0158】

(式中、 $R^{2'}$ は水素原子または R^2 を示し、 $R^{3'}$ は水素原子または R^3 を示す。)である。

【0159】

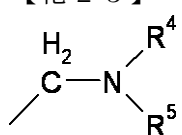
R^4 および R^5 としては、水素原子または C_{1-6} アルキルが好ましく、特に水素原子またはメチルが好ましい。

【0160】

式 (I) における部分構造：

【0161】

【化 2 3】



【0162】

の好ましい態様は、アミノメチル ($-CH_2-NH_2$)、メチルアミノメチル ($-CH_2$

10

20

30

40

50

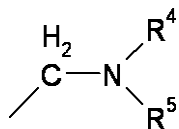
—NH(CH₃)、ジメチルアミノメチル(—CH₂—N(CH₃)₂)、エチルアミノメチル(—CH₂—NH(CH₂CH₃))、ヒドロキシで置換されていてもよい含窒素複素環—メチル(例、3-ヒドロキシ-1-アゼチジニルメチル)であり、特にメチルアミノメチルが好ましい。

【0163】

別の態様では、式(I)における部分構造：

【0164】

【化24】



10

【0165】

の好ましい態様は、アミノメチル(—CH₂—NH₂)、メチルアミノメチル(—CH₂—NH(CH₃))、ジメチルアミノメチル(—CH₂—N(CH₃)₂)であり、特にメチルアミノメチルが好ましい。

【0166】

化合物(I')において、好ましいR⁶およびR⁷は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁—₃アルキル基またはシアノ基である。また、化合物(I')において、pは0または1を、qは0または1である。

20

【0167】

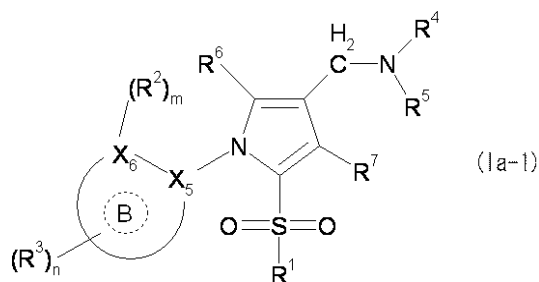
前記の各基の好ましい態様は、それぞれ任意に組み合わせることができる。また、以下に例示する化合物(Ia-1)～(Ia-42)における好ましい態様として例示することができる。

【0168】

化合物(I)の具体例を以下に例示する。

【0169】

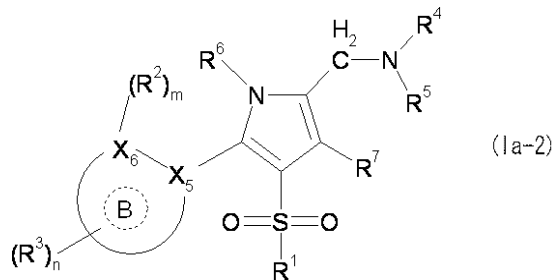
【化25】



30

【0170】

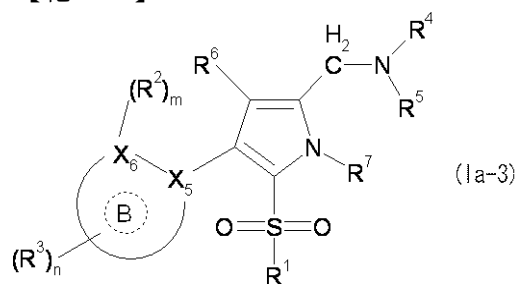
【化26】



40

【0171】

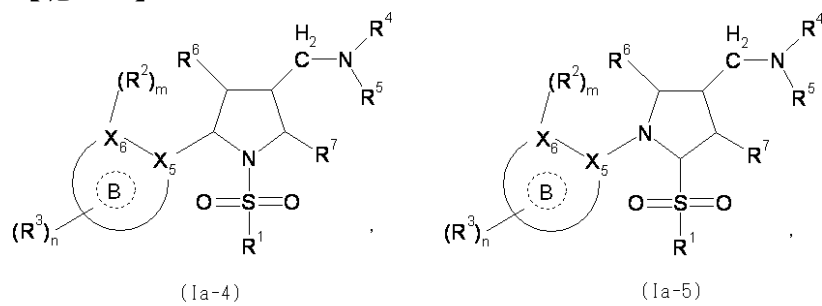
【化 2 7】



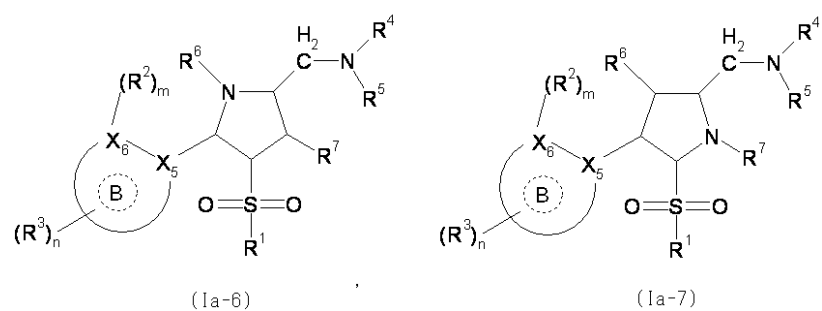
【 0 1 7 2 】

10

【化 2 8】



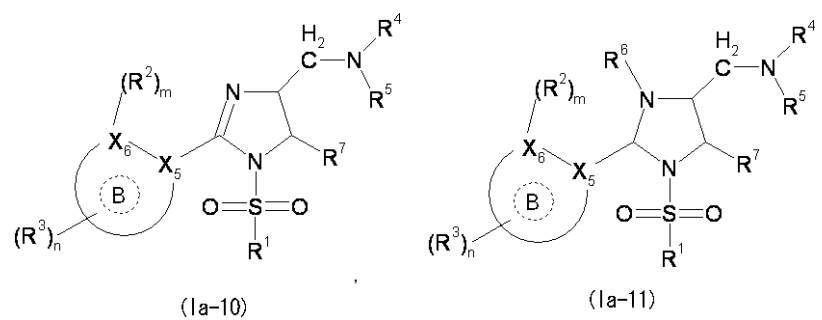
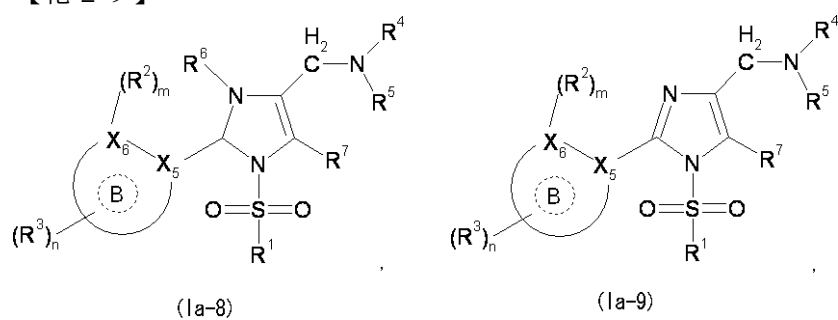
20



【 0 1 7 3 】

【化 2 9】

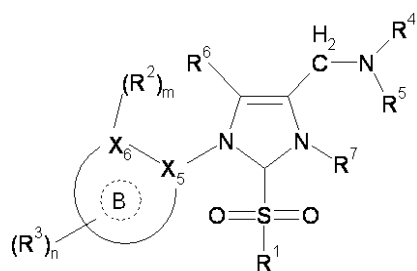
30



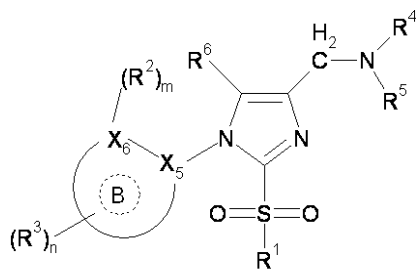
40

【 0 1 7 4 】

【化 3 0】



(Ia-12)

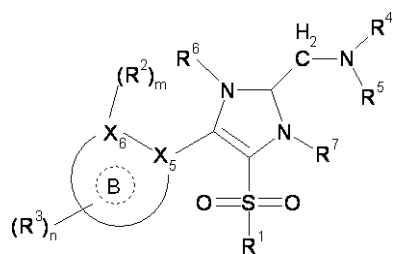


(Ia-13)

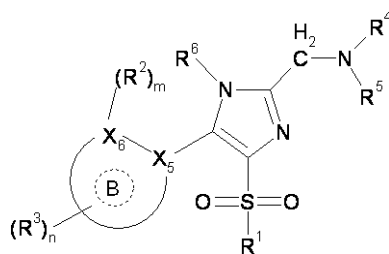
10

【 0 1 7 5】

【化 3 1】



(Ia-14)

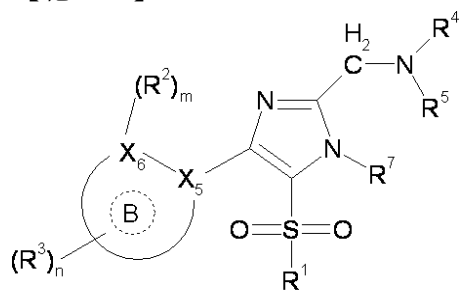


(Ia-15)

20

【 0 1 7 6】

【化 3 2】

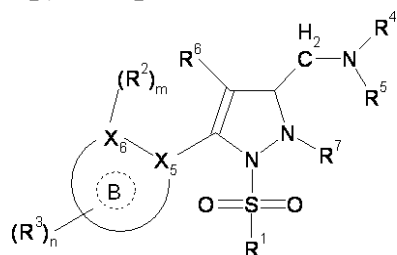


(Ia-16)

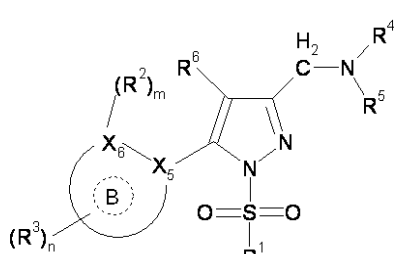
30

【 0 1 7 7】

【化 3 3】



(Ia-17)

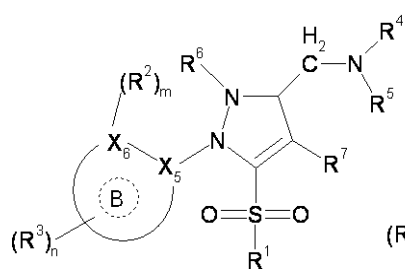


(Ia-18)

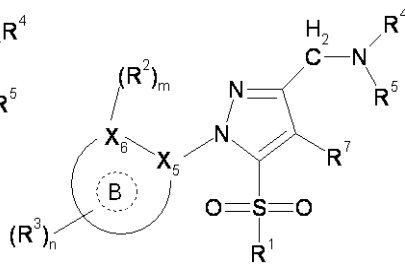
40

【 0 1 7 8】

【化 3 4】



(1a-19)

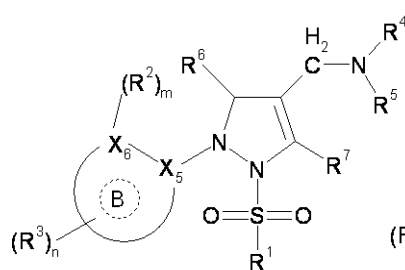


(1a-20)

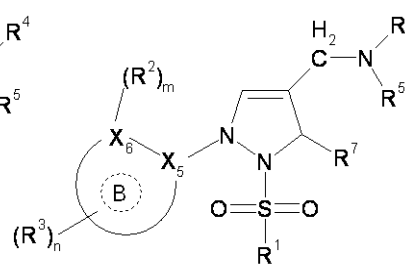
10

【 0 1 7 9 】

【化 3 5】



(1a-21)

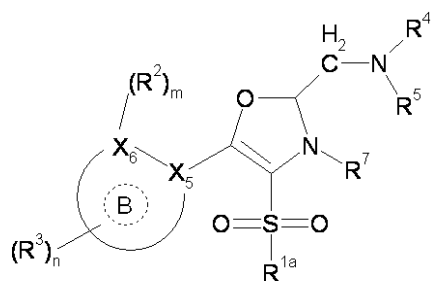


(1a-22)

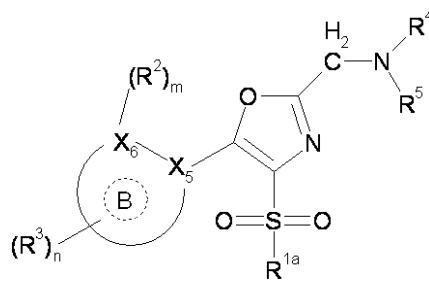
20

【 0 1 8 0 】

【化 3 6】



(1a-23)

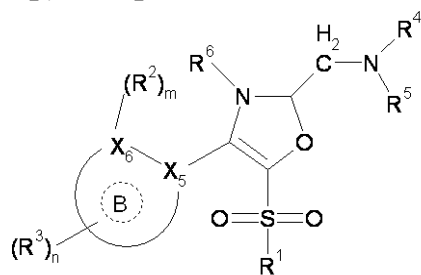


(1a-24)

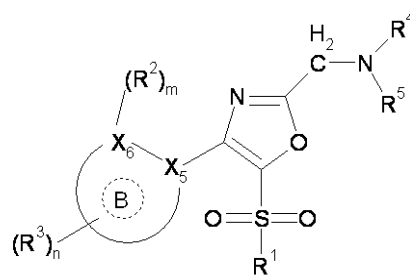
30

【 0 1 8 1 】

【化 3 7】



(1a-25)

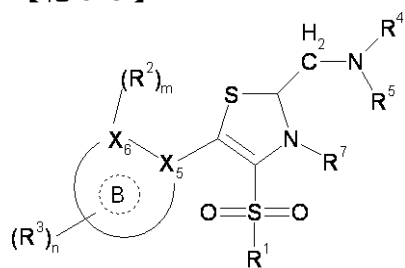


(1a-26)

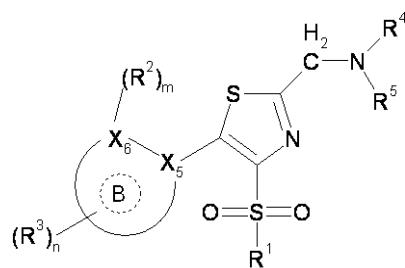
40

【 0 1 8 2 】

【化 3 8】



(1a-27)

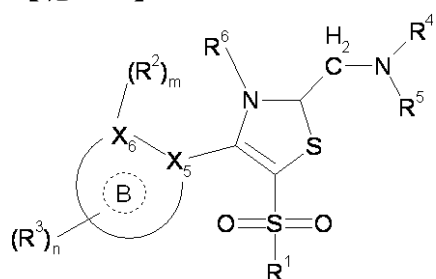


(1a-28)

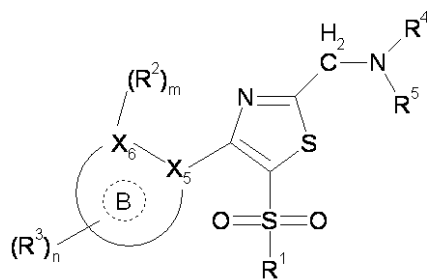
10

【 0 1 8 3】

【化 3 9】



(1a-29)

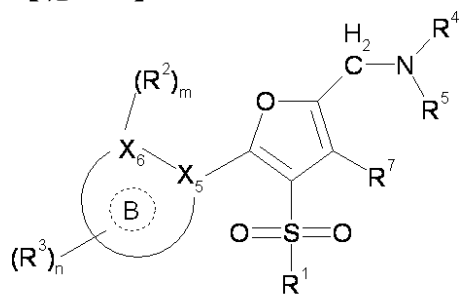


(1a-30)

20

【 0 1 8 4】

【化 4 0】

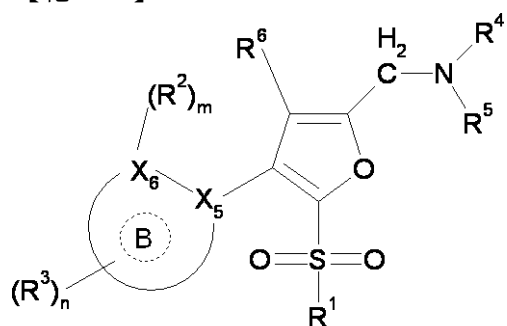


(1a-31)

30

【 0 1 8 5】

【化 4 1】

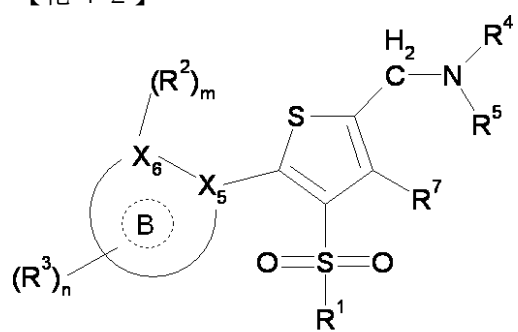


(1a-32)

40

【 0 1 8 6】

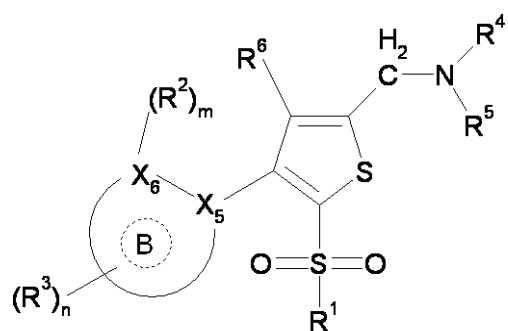
【化 4 2】



(1a-33)

【 0 1 8 7 】

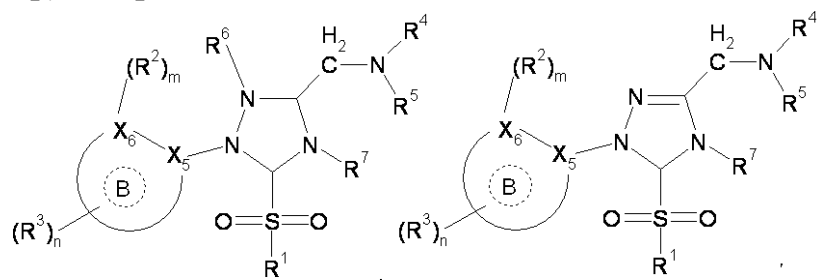
【化 4 3】



(1a-34)

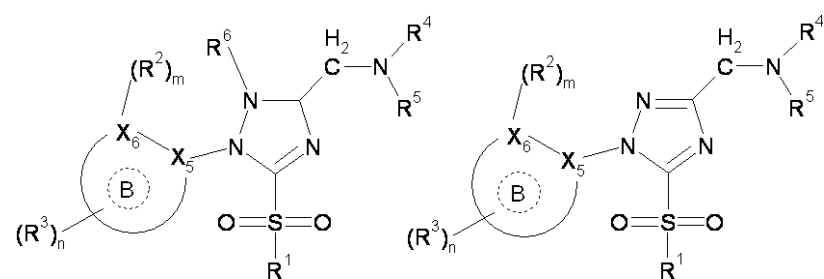
【 0 1 8 8 】

【化 4 4】



(1a-35)

(1a-36)

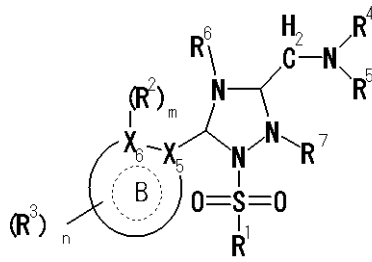


(1a-37)

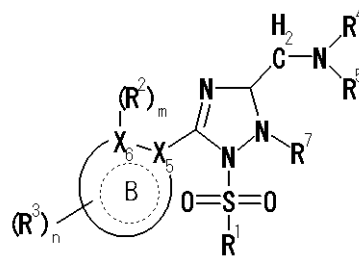
(1a-38)

【 0 1 8 9 】

【化 4 5】

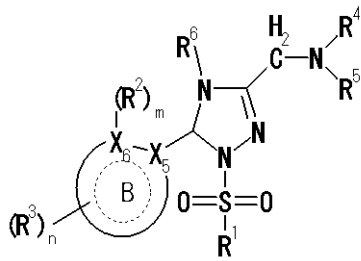


(Ia-39)

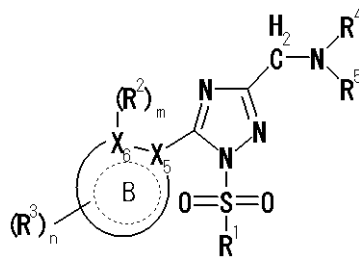


(Ia-40)

10



(Ia-41)



(Ia-42)

【 0 1 9 0 】

20

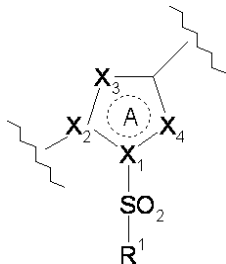
上記化合物 (I a - 1) ~ (I a - 4 2) の一般式中の各記号は、前記と同意義を示す。

【 0 1 9 1 】

化合物 (I) としては、式 (I) の部分構造

【 0 1 9 2 】

【化 4 6】

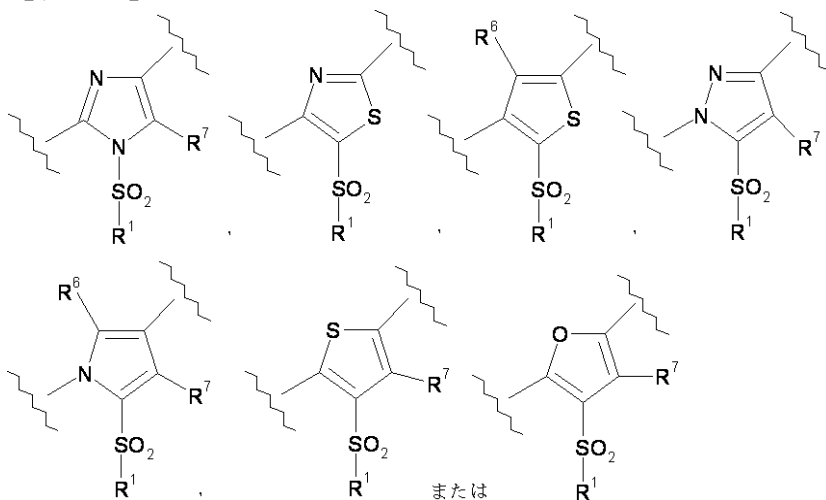


【 0 1 9 3 】

が、

【 0 1 9 4 】

【化 4 7】



または

30

40

50

【0195】

(式中、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。)

である化合物が好ましい。

【0196】

すなわち、上記した中でも、化合物 (I a-1)、(I a-9)、(I a-20)、(I a-30)、(I a-31)、(I a-33) および (I a-34) が好ましい。

【0197】

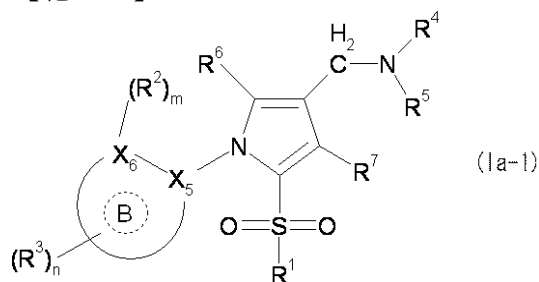
化合物 (I a-1)、(I a-9)、(I a-20)、(I a-30)、(I a-31)、(I a-33) および (I a-34) のより好ましい態様を以下に示す。

【0198】

(1) 化合物 (I a-1)

【0199】

【化48】



【0200】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基 (例、2-または3-チエニル)、フリル基 (例、2-または3-フリル)、ピリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基 (例、1-、2-または3-ピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピペリジル) ;

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基 (例、2-または3-チエニル)、フリル基 (例、2-または3-フリル)、ピリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基 (例、1-、2-または3-ピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピペリジル) ;

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

R^6 および R^7 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1；

n は、0 ～ 3 の整数を示す。]

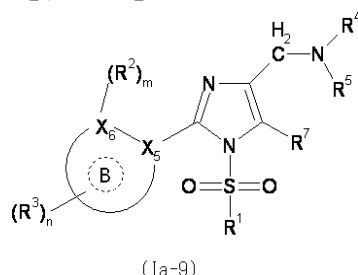
またはその塩。

【0201】

(2) 化合物 (I a-9)

【0202】

【化49】



【0203】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-

ーピペリジル) ;

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基 ;

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基 ;

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基 ;

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基 ;

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1 ;

n は、0 ~ 3 の整数を示す。]

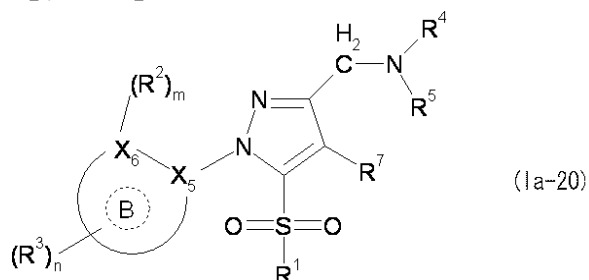
またはその塩。

【0204】

(3) 化合物 (I a-20)

【0205】

【化50】



【0206】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基 (例、2-または3-チエニル)、フリル基 (例、2-または3-フリル)、ピリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基 (例、1-、2-または3-ピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピペリジル) ;

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基 (例、2-または3-チエニル)、フリル基 (例、2-または3-フリル)、ピリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基 (例、1-、2-または3-ピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1-、2-、3-または4-

ーピペリジル) ;

R² は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基 ;

R³ は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基 ;

R⁴ および R⁵ は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基 ;

R⁷ は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基 ;

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、m は、1 ;

n は、0 ~ 3 の整数を示す。]

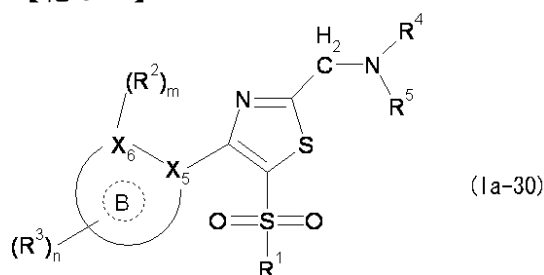
またはその塩。

【0207】

(4) 化合物 (I a-30)

【0208】

【化51】



【0209】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基 (例、2-または3-チエニル)、フリル基 (例、2-または3-フリル)、ピリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基 (例、1-、2-または3-ピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1-、2-、3-または4-ピペリジル) ;

R¹ は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子および非芳香族複素環基 (例、1-ピロリジニル) から選ばれる 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、(v) ハロゲン原子で 1 ~ 5 個 (好ましくは 1 ~ 3 個) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ、(vi) C₁ - 6 アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ-C₁ - 6 アルキル-カルバモイル、(x) ジ-C₁ - 6 アルキル-カルバモイル、(xi) C₁ - 6 アルキルスルホニル、(xii) C₁ - 6 アルキル-カルボニルアミノ、(xiii) オキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基 (例、1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル) および (xiv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 10 員複素環-カルボニル (例、1-ピロリジニル-カルボニル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基 (例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2-、4-または5-オキサゾリル

10

20

30

40

50

)、チエニル基(例、2-または3-チエニル)、フリル基(例、2-または3-フリル)、ピリジル基(例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基(例、1-、2-または3-ピロリジニル)またはピペリジル基(例、1-、2-、3-または4-ピペリジル)；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1；

n は、0～3 の整数を示す。]

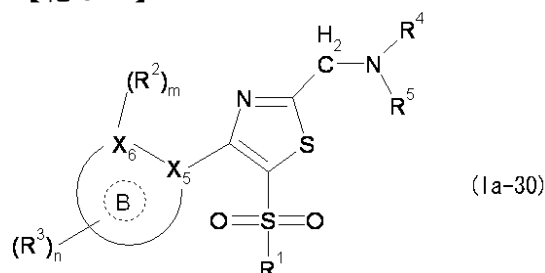
またはその塩。

【0210】

あるいは、別の態様として、

【0211】

【化52】



【0212】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基(例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基(例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基(例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基(例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基(例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基(例、2-または3-チエニル)、フリル基(例、2-または3-フリル)、ピリジル基(例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基(例、1-、2-または3-ピロリジニル)またはピペリジル基(例、1-、2-、3-または4-ピペリジル)；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1～5個(好ましくは1～3個)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1～5個(好ましくは1～3個)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基(例、1-、2-または3-ピロリル)、ピラゾリル基(例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル基(例、2-、4-または5-チアゾリル)、イミダゾリル基(例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル)、オキサゾリル基(例、2-、4-または5-オキサゾリル)、チエニル基(例、2-または3-チエニル)、フリル基(例、2-または3-フリル)、ピリジル基(例、1-、2-、3-または4-ピリジル)、ピロリジニル基(例、1

ー、2ーまたは3ーピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1ー、2ー、3ーまたは4ーピペリジル) ;

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基 ;

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基 ;

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基 ;

m は0または1、ただし、環Bが、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1 ;

n は、0 ~ 3の整数を示す。]

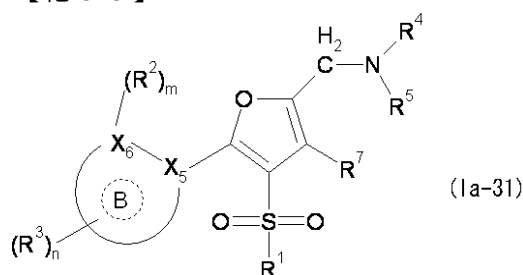
またはその塩。

【0213】

(5) 化合物 (I a-31)

【0214】

【化53】



【0215】

[式中、

環Bは、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1ー、2ーまたは3ーピロリル)、ピラゾリル基 (例、1ー、3ー、4ーまたは5ーピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2ー、4ーまたは5ーチアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1ー、2ー、4ーまたは5ーイミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2ー、4ーまたは5ーオキサゾリル)、チエニル基 (例、2ーまたは3ーチエニル)、フリル基 (例、2ーまたは3ーフリル)、ピリジル基 (例、1ー、2ー、3ーまたは4ーピリジル)、ピロリジニル基 (例、1ー、2ーまたは3ーピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1ー、2ー、3ーまたは4ーピペリジル) ;

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1~5個 (好ましくは1~3個) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1~3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基 (例、1ー、2ーまたは3ーピロリル)、ピラゾリル基 (例、1ー、3ー、4ーまたは5ーピラゾリル)、チアゾリル基 (例、2ー、4ーまたは5ーチアゾリル)、イミダゾリル基 (例、1ー、2ー、4ーまたは5ーイミダゾリル)、オキサゾリル基 (例、2ー、4ーまたは5ーオキサゾリル)、チエニル基 (例、2ーまたは3ーチエニル)、フリル基 (例、2ーまたは3ーフリル)、ピリジル基 (例、1ー、2ー、3ーまたは4ーピリジル)、ピロリジニル基 (例、1ー、2ーまたは3ーピロリジニル) またはピペリジル基 (例、1ー、2ー、3ーまたは4ーピペリジル) ;

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、

m は、1；

n は、0～3 の整数を示す。]

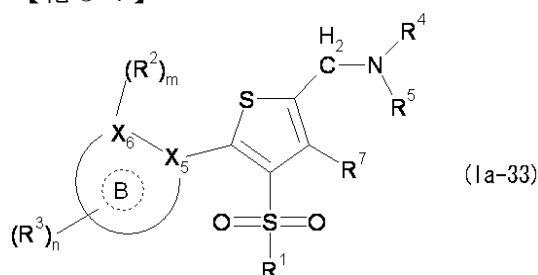
またはその塩。

【0216】

(6) 化合物 (I a-33)

【0217】

【化54】



【0218】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキ

10

20

30

40

50

シ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1；

n は、0～3 の整数を示す。]

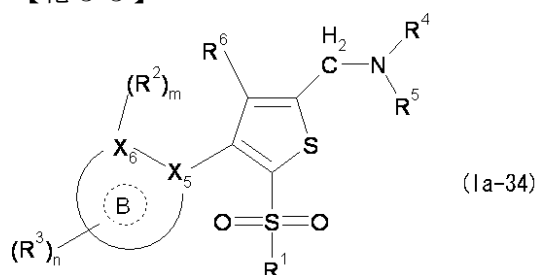
またはその塩。

【0219】

(7) 化合物 (I a-34)

【0220】

【化55】



【0221】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子およびヒドロキシから選ばれる1～5個（好ましくは1～3個）の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび(xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル基、メチル基またはエチル基；

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1；

n は、0～3 の整数を示す。]

またはその塩。

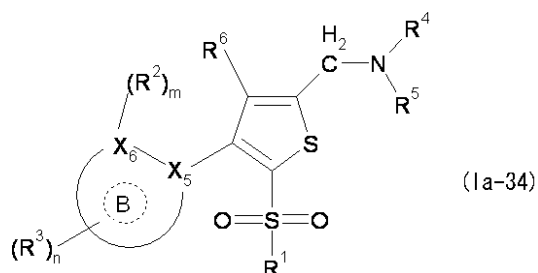
10

【0222】

(7) 別の態様として、化合物 (I a-34)

【0223】

【化56】



20

【0224】

[式中、

環 B は、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

30

R^1 は、(i) ハロゲン原子、(ii) ヒドロキシ、(iii) シアノ、(iv) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(v) ハロゲン原子で1～5個（好ましくは1～3個）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、(vi) C_{1-6} アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、(vii) オキソ、(viii) カルバモイル、(ix) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(x) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニルおよび (xii) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノから選ばれる1～3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ピロリル基（例、1-、2-または3-ピロリル）、ピラゾリル基（例、1-、3-、4-または5-ピラゾリル）、チアゾリル基（例、2-、4-または5-チアゾリル）、イミダゾリル基（例、1-、2-、4-または5-イミダゾリル）、オキサゾリル基（例、2-、4-または5-オキサゾリル）、チエニル基（例、2-または3-チエニル）、フリル基（例、2-または3-フリル）、ピリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピリジル）、ピロリジニル基（例、1-、2-または3-ピロリジニル）またはピペリジル基（例、1-、2-、3-または4-ピペリジル）；

40

R^2 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基、中でも好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基またはエチル基；

50

R^3 は、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基またはメトキシ基；

R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはメチル基；

R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、メチル基またはシアノ基；

m は 0 または 1、ただし、環 B が、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チエニル基、フリル基またはピリジル基のとき、 m は、1；

n は、0～3 の整数を示す。]

またはその塩。

【0225】

本発明では、以下の化合物が特に好ましい。

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 48）。

1-[5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 65）。

1-[1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 79）。

1-[1-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 81）。

1-[1-(2-クロロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 87）。

1-{1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 89）。

1-[1-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 98）。

1-{1-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミンまたはその塩（実施例化合物 99）。

【0226】

化合物 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0227】

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する

10

20

30

40

50

場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

【0228】

本発明における化合物（I）の製造法について説明する。

【0229】

なお、式中の化合物（I a）～（XV I I）は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のものが挙げられる。

10

【0230】

式中pは0、1、2の整数を表し、pが0または1の時には、それぞれの化合物において適当な酸化剤を用いて酸化を行うことにより、pが2の化合物へ変換することができる。化合物（I）は化合物（I a）においてpが2の化合物である。

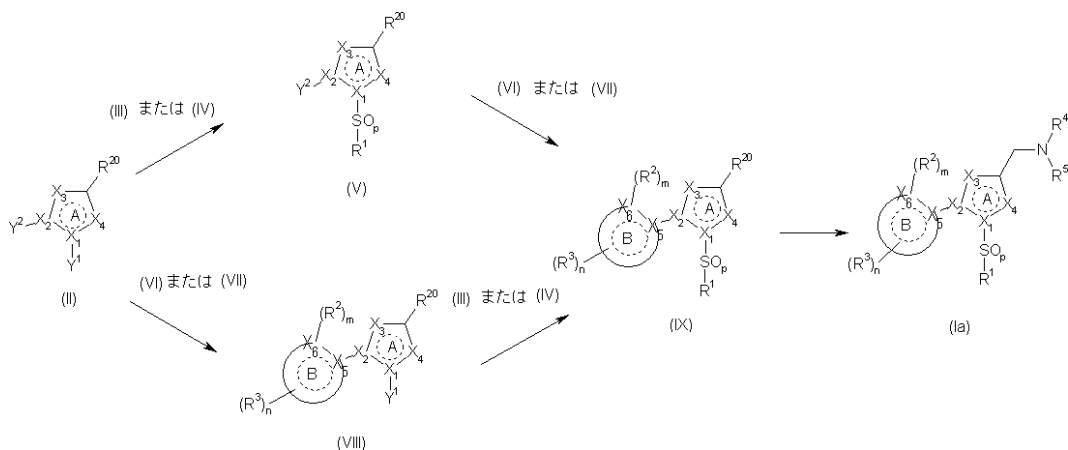
【0231】

また、各工程で得られた化合物は反応液のまま、または粗生成物として得た後に次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

【0232】

20

【化57】



30

【0233】

化合物（I I）（式中、環A、X₁、X₂、X₃、X₄は前記と同意義を、Y¹およびY²は、同一または異なって、それぞれ水素原子；ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基；ヒドロキシ基；アミノ基またはメルカプト基を、R²⁰は、水素原子、ホルミル基、カルボキシル基、エステル基、シアノ基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノ基等を示す。）は、市販品を用いるか、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティー ケミカル コミュニケーションズ（J. C. S. Chem. Commun.），26頁（1983年）、ヘテロサイクルズ（Heterocycles），46巻，489頁（1997年）等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

40

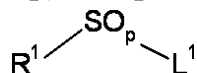
【0234】

化合物（V）（式中の各記号は前記と同意義を示す。）は、化合物（I I）のY¹が水素原子、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基である場合、化合物（I I）と化合物（I I I）

【0235】

50

【化 5 8】



(III)

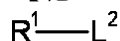
【0 2 3 6】

(式中、 R^1 および p は前記と同意義を、 L^1 は水素原子、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) 等の脱離基、ナトリウム、カリウムなどの金属原子を示す。) とを、または化合物 (I I) の Y^1 がヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基である場合は、化合物 (I I) と化合物 (I V)

10

【0 2 3 7】

【化 5 9】



(IV)

【0 2 3 8】

(式中、 R^1 は前記と同意義を、 L^2 は水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、メタンスルホニル、 p -トルエンスルホニル等の脱離基を示す。) とを反応させることによって製造することが出来る。

【0 2 3 9】

20

化合物 (I I I) の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 3 モルである。

化合物 (I V) の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 3 モルである。

【0 2 4 0】

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類およびテトラヒドロフランなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0 2 4 1】

30

本反応は、塩基の使用が効果的である。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基性塩類；カリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの金属塩基類；ピリジン、ルチジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、N-ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第 3 級アミン類などが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5

40

【0 2 4 2】

本反応は、クラウンエーテル類あるいはハロゲン化剤を共存させて行うことも可能である。クラウンエーテル類としては、例えば、15-クラウン-5-エーテル、18-クラウン-6-エーテルなど、ハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素などが挙げられる。これらクラウンエーテルおよびハロゲン化剤の使用量は、それぞれ化合物 (I I) 1 モルに対し、約 1 ～ 約 10 モル、好ましくは約 1 ～ 約 5 モルである。

【0 2 4 3】

また、本反応はパラジウム触媒等の金属触媒存在下においても行うことができる。パラジウム触媒としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、トリス

50

(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、酢酸パラジウム等が挙げられる。この場合、所望によりホスフィン類を共存させておこなうことも可能である。ホスフィン類としては、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(XANTOPHOS)、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)等が挙げられる。これらパラジウム触媒およびホスフィン類の使用量は、それぞれ化合物(II) 1モルに対し、約0.01~約0.5モル、好ましくは約0.01~約0.3モルである。

【0244】

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分~約24時間、好ましくは約30分~約18時間である。

【0245】

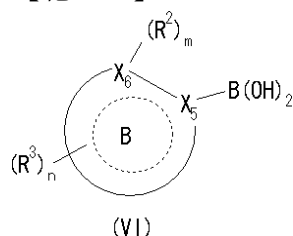
反応温度は、通常約0℃~約150℃、好ましくは約10℃~約120℃である。

【0246】

化合物(VIII) (式中の各記号は前記と同意義を示す) は市販品を用いるか、自体公知の方法、例えば、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorg. Med. Chem. Lett.), 16巻, 731頁(2006年)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン(Chem. Pharm. Bull.), 31巻, 1228頁(1981年)、WO2004/98589等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。また、化合物(II) と化合物(VI) (或いは化合物(VI)の各種エステル誘導体)

【0247】

【化60】



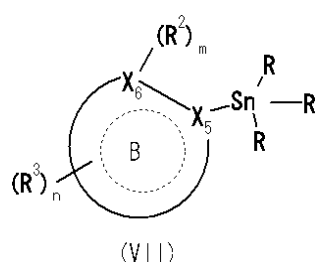
【0248】

(式中の各記号は前記と同意義を示す) とを、シンセティック コミュニケーションズ(Synthetic Communications), 11巻, 513頁(1981年)に記載されている方法、またはこれらに準じた方法に従って反応させることによって製造することもできる。

また、化合物(II) と化合物(VII)

【0249】

【化61】



【0250】

(式中、Rはアルキル基またはアリル基を示し、R²およびR³は前記と同意義を示す) とを、シンセシス(Synthesis), 7巻, 564-565頁(1986年)に記載されている方法、またはこれらに準じた方法に従って反応させることによって製造することができる。

【0251】

化合物(VI)の使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約1~約10モル、好まし

10

20

30

40

50

くは約 1～約 3 モルである。

化合物 (V I I) の使用量は、化合物 (I I) 1 モルに対し、約 1～約 10 モル、好ましくは約 1～約 3 モルである。

【0252】

化合物 (I X) は、化合物 (V) を用いて、化合物 (I I) から化合物 (V I I I) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。また、化合物 (V I I I) を用いて、化合物 (I I) から化合物 (V) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法に従っても製造することができる。

【0253】

化合物 (I a) は、化合物 (I X) の R^{20} がホルミル基の場合、化合物 (X)

10

【0254】

【化62】



(X)

【0255】

(式中の各記号は前記と同意義を示す) を用いて、新実験化学講座、第 14 - I I I 巻、1380 頁～1385 頁 (丸善株式会社刊) に記載の方法等に準じて、還元アミノ化反応によって製造することができる。

20

【0256】

化合物 (X) の使用量は、化合物 (I X) 1 モルに対し、約 1～約 20 モル、好ましくは約 1～約 10 モルである。

【0257】

化合物 (I a) は、化合物 (I X) の R^{20} が水素原子の場合、例えば、第四版 実験化学講座 21 巻、106 頁～124 頁 (1991 年) (丸善出版) 等に記載の方法、またはこれらに準じた方法によってホルミル化を行なった後に、先の還元的アミノ化を行うことにより製造することが出来る。

【0258】

また、化合物 (I a) は、化合物 (I X) の R^{20} がエステル基の場合、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、ビス (水素化ホウ素) カルシウム等の還元剤を用いてエステル基を還元した後に、生じたヒドロキシ基をクロム酸・ピリジン錯体、クロロクロム酸ピリジニウム、二酸化マンガン、三酸化硫黄・ピリジン錯体あるいはテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナート (tetra-*n*-propyl ammonium per ruthenate) 等の酸化剤とを反応させることによってホルミル基へと変換した後に、先の還元的アミノ化を行うことにより製造することが出来る。

30

【0259】

還元剤としては、特に水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。これら還元剤の使用量は、化合物 (I X) 1 モルに対し、約 0.75～約 10 当量、好ましくは約 1～約 5 当量である。

40

【0260】

酸化剤としては、二酸化マンガン、三酸化硫黄・ピリジン錯体あるいはテトラ-*n*-プロピルアンモニウム ペルルテナートが好ましい。酸化剤の使用量は、化合物 (I X) 1 モルに対し、約 0.01～約 30 当量、好ましくは約 0.05～約 10 当量である。本酸化反応は、例えば、シンセシス (Synthesis), 639 頁 (1994) に記載の方法に準じて実施できる。

【0261】

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類および

50

テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

【0262】

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分～約24時間、好ましくは約30分～約8時間である。

【0263】

反応温度は、通常約-78℃～約100℃、好ましくは約-78℃～約25℃である。

【0264】

また、化合物(Ia)は、化合物(IX)のR²⁰がシアノ基の場合、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元してホルミル基へと変換した後、先の還元的アミノ化を行うことにより製造することが出来る。

10

【0265】

還元剤としては、特に水素化ジイソブチルアルミニウムが好ましい。これら還元剤の使用量は、化合物(IX)1モルに対し、約0.75～約10当量、好ましくは約1～約5当量である。

【0266】

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類およびテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

20

【0267】

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約30分～約24時間、好ましくは約30分～約8時間である。

【0268】

反応温度は、通常約-78℃～約100℃、好ましくは約-78℃～約25℃である。

【0269】

また、化合物(Ia)は、化合物(IX)のR²⁰がアミノカルボニル基またはジアルキルアミノカルボニル基の場合、還元剤を用いて還元することにより製造することができる。

【0270】

30

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素化物類、ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類などが用いられる。還元剤の使用量は、化合物(IX)1モルに対し、約0.5～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。また所望により還元剤とともに酸触媒を加えても良い。

【0271】

酸触媒としては、トリフルオロボランジエチルエーテル錯体、塩化アルミニウムなどのルイス酸類などが用いられる。これら酸触媒の使用量は、化合物(IX)1モルに対し、約0.5～約10モル、好ましくは約1.0～約5.0モルである。

【0272】

本反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの炭化水素類、ギ酸、酢酸などの有機酸類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリンなどのアニリン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類またはこれらの混合溶媒などが用いられる。

40

【0273】

反応時間は通常約10分～約24時間、好ましくは約30分～12時間である。反応温度は通常約0～約120℃、好ましくは約25～約100℃である。

50

【0274】

さらに、化合物（Ia）は、化合物（IX）の R^{20} がエステル基またはカルボキシル基の場合、化合物（X）と縮合した後に、先の還元を行うことにより製造することができる。

【0275】

前記反応は、適当な縮合剤の存在下反応させても良い。

【0276】

縮合剤としては、例えば、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSC）塩酸塩などのN，N'-ジカルボイミド類；N，N'-カルボニルジイミダゾールなどのアゾライト類；N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1，2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化リン、無水酢酸などの脱水剤；2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロロメチルピリジニウムヨージドなどの2-ハロゲノピリジニウム塩などが用いられる。縮合剤の使用量は、化合物（IX）1モルに対し、約1～約5モル、好ましくは約2～3モルである。

【0277】

また、所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。塩基としては、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの塩基性塩、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール（HOBt）一水和物などが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（IX）1モルに対し、約1～約5モル、好ましくは約2～約3モルである。

【0278】

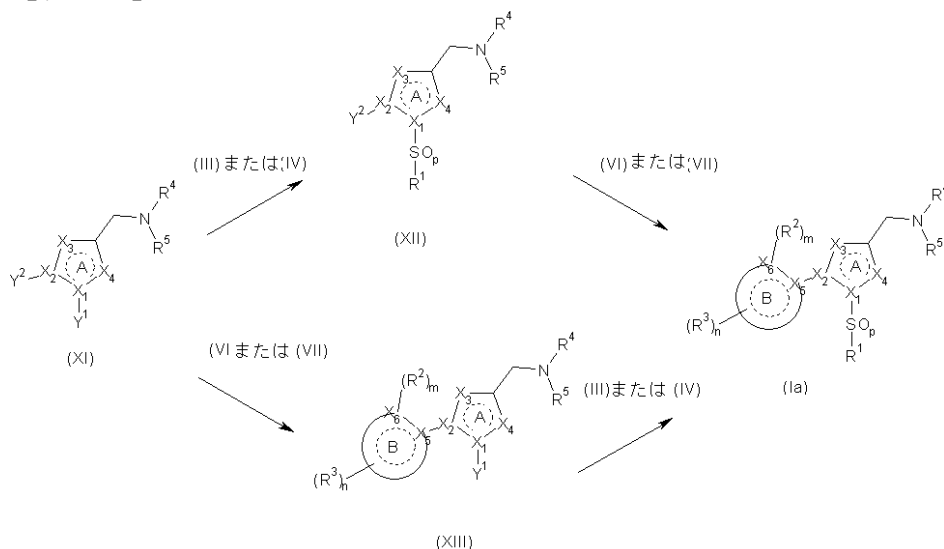
本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、シクロヘキサン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、無水酢酸等の酸無水物類またはこれらの混合溶媒などが好ましい。

【0279】

反応時間は通常約30分～約48時間、好ましくは約30分～約24時間である。反応温度は通常約0～約120℃、好ましくは約25～約100℃である。

【0280】

【化63】



【0281】

化合物 (X I) (式中の各記号は前記と同意義を示す。) は、市販品を用いるか、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 72 巻, 745 頁 (1950) 等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

【0282】

化合物 (X I I) は、化合物 (X I) を用いて、化合物 (I I) から化合物 (V) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

【0283】

化合物 (X I I I) は、化合物 (X I) を用いて、化合物 (I I) から化合物 (V I I I) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

10

【0284】

また、化合物 (X I) は化合物 (I I) を用いて、化合物 (X I I) は化合物 (V) を用いて、さらに化合物 (X I I I) は化合物 (V I I I) を用いて、化合物 (I X) から化合物 (I a) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法に従ってそれぞれ製造することもできる。

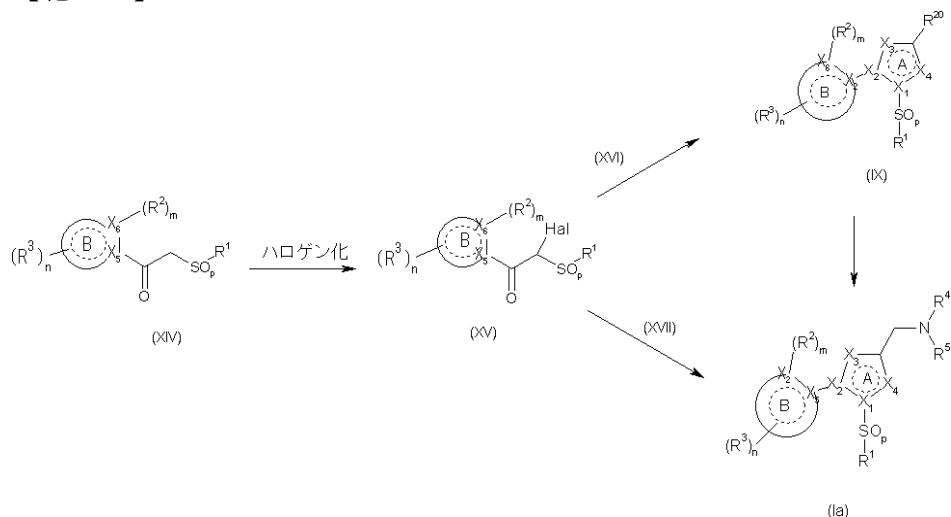
【0285】

化合物 (I a) は、化合物 (X I I) を用いて、化合物 (I I) から化合物 (V I I I) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法、あるいは化合物 (X I I I) を用いて、化合物 (I I) から化合物 (V) を製造する方法と同様の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

20

【0286】

【化64】



30

【0287】

化合物 (X I V) (式中の各記号は前記と同意義を示す。) は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 46 巻, 2596 頁 (1981 年)、オーガニック レターズ (Org. Lett.), 3 巻, 1261 頁 (2001 年) 等に記載の方法、またはこれらに準じた方法に従って製造することが出来る。

40

【0288】

化合物 (X V) (式中の各記号は前記と同意義を、Hal はハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子) 等の脱離基を示す。) は、化合物 (X I V) を塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン類、臭化銅 (I I)、塩化銅 (I I) 等の金属ハロゲン化物等で処理することにより得られる。ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物 (X I V) 1 モルに対し、約 1 ~ 約 5 モル、好ましくは約 1 ~ 約 2 モルである。

【0289】

50

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

【0290】

また、本反応は、酸または塩基を共存させて行うことも可能である。

【0291】

酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸などの無機酸等が挙げられ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類；ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。酸の使用量は、化合物(XIV) 1モルに対し、約0.01~約3モル、好ましくは約0.01~約1モルである。塩基の使用量は、化合物(XIV) 1モルに対し、約1~約10モル、好ましくは約1~約3モルである。

10

【0292】

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約5分~約24時間、好ましくは約10分~約5時間である。

20

【0293】

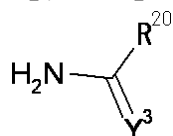
反応温度は、通常約-20℃~約150℃、好ましくは約0℃~約100℃である。

【0294】

化合物(IX)は、化合物(XV)と化合物(XVI)

【0295】

【化65】



(XVI)

30

【0296】

(式中、 R^{20} は前記と同意義を、 Y^3 は酸素原子、硫黄原子または窒素原子(NH)を示す。)とを縮合させることにより得られる。

【0297】

化合物(XVI)は、市販品を用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法等により得られる。化合物(XVI)の使用量は、化合物(XV) 1モルに対し、約0.5~約3モル、好ましくは約0.8~約2モルである。

【0298】

40

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

【0299】

本反応は、所望により塩基を共存させて行うことも可能である。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類；ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N

50

ーメチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(XV) 1モルに対し、約1～約30モル、好ましくは約1～約10モルである。

【0300】

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約5分～約72時間、好ましくは約0.5時間～約30時間である。

【0301】

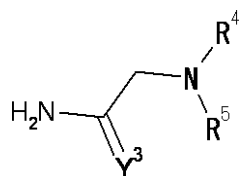
反応温度は、通常約-5℃～約200℃、好ましくは約5℃～約150℃である。

【0302】

化合物(Ia)は、化合物(XV)と化合物(XVII)

【0303】

【化66】



(XVII)

【0304】

(式中の各記号は前記と同意義を示す。)とを縮合させることにより得られる。

【0305】

化合物(XVII)は、市販品を用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法等により得られる。

【0306】

化合物(XVII)の使用量は、化合物(XV) 1モルに対し、約0.5～約3モル、好ましくは約0.8～約2モルである。

【0307】

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

【0308】

本反応は、所望により塩基を共存させて行うことも可能である。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類；ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(XV) 1モルに対し、約1～約30モル、好ましくは約1～約10モルである。

【0309】

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常約5分～約72時間、好ましくは約0.5時間～約30時間である。

【0310】

反応温度は、通常約-5℃～約200℃、好ましくは約5℃～約150℃である。

【0311】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protect

10

20

30

40

50

tive Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.
」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著)
に記載の方法などに準じて行えばよい。

【0312】

式中の化合物(Ia)～(XVII)いずれの場合にも、さらに所望により、保護脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせる行うことにより化合物(I)を合成することができる。

【0313】

また、式中の化合物(Ia)～(XVII)いずれの場合にも、遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

10

【0314】

化合物(I)は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、液性変換、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離、精製することができる。

【0315】

化合物(I)が遊離化合物として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法によって、目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または目的とする他の塩に変換することができる。

20

【0316】

化合物(I)はプロドラッグとして用いてもよい。化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

【0317】

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ト-ブチル化された化合物等)；化合物(I)のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

30

40

【0318】

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

【0319】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物(I)に包含される。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物

50

(I)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単品として得ることができる。

【0320】

化合物(I)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

【0321】

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

10

【0322】

同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識された化合物および、 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も、化合物(I)に包含される。

【0323】

本発明の化合物(I)またはそのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある）は、プロトンポンプ阻害作用を有し、効果的に胃酸の分泌を抑制する。また、毒性（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性など）が低く、さらに、水溶性が高く、安定性、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄など）、薬効発現の面でも優れているので、医薬として有用である

本発明化合物は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等）において、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍、手術後ストレスによる潰瘍等）；ゾリンジャー・エリソン症候群；胃炎；びらん性食道炎；びらん性逆流性食道炎などの逆流性食道炎；非びらん性胃食道逆流症あるいは食道炎を伴わない胃食道逆流症などの症候性胃食道逆流症（Symptomatic GERD）；Barrett食道；機能性ディスペプシア；胃癌（インターロイキン-1の遺伝子多型によるインターロイキン-1 β の産生促進に伴う胃癌を含む）；胃MALTリンパ腫；胃酸過多；消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎または侵襲ストレス（例、手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）等による上部消化管出血；気道疾患；喘息等の治療および予防、麻酔前投与、ヘリコバクター・ピロリ除菌あるいは除菌の補助等に有用である。

20

30

【0324】

ここで、上記逆流性食道炎および症候性胃食道逆流症（Symptomatic GERD）を合わせて単にGERDと称する場合がある。

【0325】

本発明の医薬組成物中の、本発明化合物の含有量は、組成物全体の約0.01ないし100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、抗潰瘍剤として、成人（60kg）に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.5～約1500mg/日、好ましくは約5～約150mg/日である。本発明化合物は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

40

【0326】

本発明化合物は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊フィルム、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等の製剤として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。とりわけ、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等として経口剤として好適に投与される。

【0327】

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤におけ

50

る賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

【0328】

該「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、でんぷん、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられる。

【0329】

該「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

10

【0330】

該「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

【0331】

該「崩壊剤」としては、(1) クロスボビドン、(2) クロスカルメロースナトリウム(FMC-旭化成)、カルメロースカルシウム(五徳薬品)等スーパー崩壊剤と称される崩壊剤、(3) カルボキシメチルスターチナトリウム(例、松谷化学(株)製)、(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例、信越化学(株)製)、(5) コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスボビドン」としては、ポリビニルポリピロリドン(PVPP)、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エチニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL(BASF社製)、ポリプラスドンXL(ISP社製)、ポリプラスドンXL-10(ISP社製)、ポリプラスドンINF-10(ISP社製)等である。

20

【0332】

該「水溶性高分子」としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(以下、HPCと記載することがある)等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等〕、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下、HPMCと記載することがある)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等〕等が挙げられる。

30

【0333】

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ および水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

40

【0334】

該「溶剤」としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

【0335】

該「溶解補助剤」としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール

50

、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0336】

該「懸濁化剤」としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

【0337】

該「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

【0338】

該「緩衝剤」としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

【0339】

該「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

【0340】

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

【0341】

該「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0342】

該「着色剤」としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等の食用色素；食用レーキ色素、ベンガラ等が挙げられる。

【0343】

該「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

【0344】

該「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

【0345】

該「発泡剤」としては、例えば、重曹等が挙げられる。

【0346】

該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリー等が挙げられる。

【0347】

本発明化合物は、自体公知の方法に従い、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等の担体を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と薬剤含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。

【0348】

本発明化合物を例えば口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明化合物および必要により塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子含有被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、次にクエン酸トリエチル含有腸溶性被覆層で被覆し、さらにポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、最後にマンニトールで被覆して細粒を得、得

10

20

30

40

50

られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法によって製造することができる。

【0349】

上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット（Eudragit）L30D-55（商品名；レーム社製）、コリコートMAE30DP（商品名；BASF社製）、ポリキッドPA30（商品名；三洋化成社製）等〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラック等の水系腸溶性高分子基剤；メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットNE30D（商品名）、オイドラギットRL30D（商品名）、オイドラギットRS30D（商品名）等〕等の徐放性基剤；水溶性高分子；クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等の一種または二種以上混合したもの等からなる層が挙げられる。

10

【0350】

上記「添加剤」としては、例えば、水溶性糖アルコール（例、ソルビトール、マンニトールおよびマルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトール等）、結晶セルロース（例、セオラスKG 801、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-591（結晶セルロース・カルメロースナトリウム）等）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、LH-22、LH-32、LH-23、LH-33（信越化学（株））およびこれらの混合物等）等が挙げられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤等も用いられる。

20

【0351】

本発明化合物は、さらに他の1ないし3種の活性成分と併用してもよい。

【0352】

該「他の活性成分」としては、例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、ビスマス塩、キノロン系化合物等が挙げられる。

【0353】

該「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えば、ペニシリン系抗生物質（例、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン（piperacillin）、メシリナム、アンピシリン（ampicillin）、テモシリン（temocillin）、バカンピシリン（bacampicillin）、アスポキシリン（aspoxicillin）、スルタミシリン（sultamicillin）、レナンピシリン（lenampicillin）等）、セフェム系抗生物質（例、セフィキシム、セファクロル等）、マクロライド系抗生物質（例、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン（roxithromycin）、ロキタマイシン（rokitamycin）、フルリスロマイシン（flurithromycin）、テリスロマイシン（telithromycin）等）、テトラサイクリン系抗生物質（例、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシン等）、アミノグリコシド系抗生物質（例、ゲンタマイシン、アミカシン等）、イミペネム等が挙げられる。中でも、ペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質等が好ましい。

30

40

【0354】

該「イミダゾール系化合物」としては、例えば、メトロニダゾール（metronidazole）、ミコナゾール等が挙げられる。

【0355】

該「ビスマス塩」としては、例えば、ビスマス酢酸塩、ビスマスクエン酸塩、ビスマス次サリチル酸塩（bithmut h subsalicylate）等が挙げられる。

【0356】

該「キノロン系化合物」としては、例えば、オフロキサシン、シプロキサシン等が挙げられる。

【0357】

50

とりわけ、ヘリコバクター・ピロリ除菌のためには、本発明の化合物（I）またはその塩と、ペニシリン系抗生物質（例、アモキシシリン等）およびエリスロマイシン系抗生物質（例、クラリスロマイシン等）とが好ましく用いられる。

【0358】

ヘリコバクター・ピロリ除菌を目的として、本発明化合物は単独で抗H.pylori作用（静菌作用あるいは除菌作用）を有するが、その胃内pHの調節作用等によって他の抗生物質の抗菌作用を増強でき、併用する抗生物質の作用に基づく除菌効果の補助的な作用も演じる。

【0359】

該「他の活性成分」と本発明の化合物（I）またはその塩とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

10

【0360】

また、本発明化合物は消化管運動促進薬、下部食道括約筋に作用する薬物（例、一過性下部食道括約筋弛緩抑制剤等）、C1C-2チャンネル開口薬（C1C-2 channel opener）（腸液分泌促進薬）、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、制酸薬、鎮静薬、健胃消化薬あるいは非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）と併用しても良い。

【0361】

該「消化管運動促進薬」としては、例えば、ドンペリドン、メトクロプラミド、モサプリド、イトプリド、テガセロッド等が挙げられる。

20

【0362】

該「下部食道括約筋に作用する薬物」としては、例えば、バクロフェンやその光学活性体などのGABA-B受容体作動薬やグルタミン受容体拮抗薬等が挙げられる。

【0363】

該「C1C-2チャンネル開口薬（腸液分泌促進薬）」としては、ルビプロストン等が挙げられる。

【0364】

該「ヒスタミンH₂受容体拮抗薬」としては、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジン、ニザチジン、ラフチジン（lafutidine）等が挙げられる。

30

【0365】

該「制酸薬」としては、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム等が挙げられる。

【0366】

該「鎮静薬」としては、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド等が挙げられる。

【0367】

該「健胃消化薬」としては、ゲンチアナ、センブリ、ジアスターゼ等が挙げられる。

【0368】

該「非ステロイド性抗炎症剤」としては、例えば、アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、メフェナミン酸、ジクロフェナク、エトドラク、ピロキシカム、セレコシブ等が挙げられる。

40

【0369】

消化管運動促進薬、下部食道括約筋に作用する薬物、C1C-2チャンネル開口薬（腸液分泌促進薬）、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬、制酸薬、鎮静薬、健胃消化薬あるいは非ステロイド性抗炎症剤と本発明の化合物（I）またはその塩とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等）中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

【0370】

本発明化合物はまた、以下の薬剤と併用しても良い。

（i）プロトンポンプ阻害薬、例、オメプラゾール（omeprazole）、エソメ

50

プラゾール (esomeprazole)、パントプラゾール (pantoprazole)、ラベプラゾール (rabeprazole)、テナトプラゾール (tenatoprazole)、イラプラゾール (ilaprazole) およびランソプラゾール (lansoprazole) ;

(ii) 経口制酸合剤、例、Maalox、Aludrox および Gaviscon ;

(iii) 粘膜保護剤、例、ポラプレジンク (polaprezinc)、エカベトナトリウム (ecabe sodium)、レバミピド (rebamipide)、テプレノン (teprenone)、セトラキサート (cetraxate)、スクラルファート (sucralfate)、クロロピリン銅 (chloropylline-copper) およびプラウノトール (plaunotol) ;

10

(iv) 抗胃剤、例、抗ガストリンワクチン、イトリグルミド (itriglumide) および Z-360 ;

(v) 5-HT₃ アンタゴニスト、例、ドラセトロン (dolasetron)、パロノセトロン (palonosetron)、アロセトロン (alosectron)、アザセトロン (azasetron)、ラモセトロン (ramosetron)、ミトラザピン (mitrazapine)、グラニセトロン (granisetron)、トロピセトロン (tropisetron)、E-3620、オンダンセトロン (ondansetron) および インジセトロン (indisetron) ;

(vi) 5-HT₄ アゴニスト、例、テガセロド (tegaserod)、モサプリド (mosapride)、シニタプリド (cinitapride) および オキシトリプタン (oxatriptane) ;

20

(vii) 緩下剤、例、Trifyba、Fybogel、Konsyl、Isogel、Regulan、Celevac および Normacol ;

(viii) GABA_B アゴニスト、例、バクロフェン (baclofen) および AZD-3355 ;

(ix) GABA_B アンタゴニスト、例、GAS-360 および SGS-742 ;

(x) カルシウムチャネルブロッカー、例、アラニジピン (aranidipine)、ラシジピン (lacidipine)、ファロジピン (falodipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、クリニジピン (clinidipine)、ロメリジン (lomerizine)、ジルチアゼム (diltiazem)、ガロパミル (gallopamil)、エフォニジピン (efonidipine)、ニソルジピン (nisoldipine)、アムロジピン (amlodipine)、レルカニジピン (lercanidipine)、ベバントロール (bevantolol)、ニカルジピン (nicardipine)、イスラジピン (isradipine)、ベニジピン (benidipine)、ベラパミル (verapamil)、ニトレンジピン (nitrendipine)、バルニジピン (barnidipine)、プロパフェノン (propafenone)、マニジピン (manidipine)、ベプリジル (bepridil)、ニフェジピン (nifedipine)、ニルバジピン (nilvadipine)、ニモジピン (nimodipine) および ファスジル (fasudil) ;

30

40

(xi) ドーパミンアンタゴニスト、例、メトクロプラミド (metoclopramide)、ドンペリドン (domperidone) および レボスルピリド (levosulpiride) ;

(xii) タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に、NK-3、NK-2 および NK-1 アンタゴニスト、例、ネパズタント (nepadutant)、サレズタント (sareduquant)、タルネタント (talnetant)、(αR, 9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン-6-13-ジオン (TAK-637)、5-[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-

50

3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(MK-869)、ラネピタント(lanepitant)、ダピタント(dapitant)および3-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチルアミノ]-2-フェニル-ピペリジン(2S,3S) ;

(xiii) 一酸化窒素シンターゼ阻害薬、例、GW-274150、ティラルギニン(tilarginine)、P54、グアニジオエチルジスルフィド(guanidiodiethyl disulfide)およびニトロフルビプロフェン(nitroflurbiprofen) ;

(xiv) バニロイドレセプター1アンタゴニスト、例、AMG-517およびGW-705498 ;

(xv) グレリンアゴニスト、例、カプロモレリン(capromorelin)およびTZP-101 ;

(xvi) AchE放出刺激剤、例、Z-338およびKW-5092。

【0371】

上記(i)~(xvi)の薬剤と本発明の化合物(I)またはその塩とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物(例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等)中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

【実施例】

【0372】

以下に参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。

【0373】

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示すが、特に厳密に限定されるものではない。液体の混合比は体積比を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はmol/mol%を示す。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはMERCK社製シリカゲル60(0.063-0.200mm)、富士シリシア化学(株)Chromatorex(商品名)NH(塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーと記載)あるいはMORITEX社製Purif-Pack(シリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーと記載)を用いて実施した。融点は柳本微量融点測定装置またはBuechi微量融点測定装置(B-545)を用いて測定し、補正は行わずに記載した。¹H-NMRスペクトルは内部標準としてテトラメチルシランを用い、Varian Gemini-200(200MHz)型、Mercury-300(300MHz)型スペクトルメーター、Bruker AVANCE AV300(300MHz)およびJNM-AL400型(400MHz)核磁気共鳴装置JEOL DATUM(日本電子データム(株))を用いて測定した。測定結果の表記には以下の略号を使用する。

s:シングレット(singlet)、d:ダブルット(doublet)、dd:ダブルダブルット(double doublet)、ddd:トリプルダブルット(triple doublet)、dt:ダブルトリプレット(double triplet)、t:トリプレット(triplet)、q:カルテット(quartet)、dq:ダブルカルテット(double quartet)、m:マルチプレット(multiplet)、br:ブロード(broad)、brs:ブロードシングレット(broad singlet)、J:カップリング定数(coupling constant)、Hz:ヘルツ(Hertz)。

【0374】

参考例1

4-ブロモ-5-(フェニルチオ)チオフェン-2-カルバルデヒド

4, 5-ジブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (665 mg) およびチオフェノール (448 mg) を室温で加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た (1.1 g、収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.39–7.43 (3H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 7.60 (1H, s), 9.67 (1H, s).

【0375】

10

参考例2

4-ブロモ-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]チオフェン-2-カルバルデヒド

4, 5-ジブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (665 mg) および3-メトキシベンゼンチオール (571 mg) を室温で加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1) で精製することにより粗表題化合物を淡黄色油状物として得た (1.30 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.81 (3H, s), 6.92–6.96 (1H, m), 7.06–7.10 (2H, m), 7.28–7.34 (1H, m), 7.61 (1H, s), 9.68 (1H, s).

20

【0376】

参考例3

4-ブロモ-5-[(3-フルオロフェニル)チオ]チオフェン-2-カルバルデヒド

4, 5-ジブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (665 mg) および3-フルオロベンゼンチオール (522 mg) を室温で加えた。室温で6時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た (1.17 g、収率99%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.03–7.15 (2H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.65 (1H, s), 9.73 (1H, s).

【0377】

参考例4

4-ブロモ-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド

4, 5-ジブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (500 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ピリジン (171 mg) およびピリジン-3-スルフィン酸ナトリウム (397 mg) を室温で加え、70℃で終夜攪拌した。反応液を室温に戻した後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色粗固体として得た (480 mg、収率78%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.51–7.55 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.33–8.37 (1H, m), 8.87–8.89 (1H, m), 9.28–9.29 (1H, m), 9.90 (1H, s).

【0378】

参考例5

50

4-ブロモ-3-メチル-5-(フェニルチオ)チオフエン-2-カルボン酸メチル

4, 5-ジブロモ-3-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチル (3.14 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (31 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.8 g) およびチオフエノール (1.21 g) を室温で加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液に水を加えて18時間攪拌した。析出物をろ過し、水で洗浄後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物を無色固体として得た (3.16 g、収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.31-7.39 (3H, m), 7.39-7.46 (2H, m)。

【0379】

参考例6

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド

4-ブロモチオフエン-2-カルバルデヒド (10.0 g)、2-フルオロ-3-ピリジンボロン酸 (9.1 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (3.1 g) および炭酸ナトリウム (13.7 g) の1, 2-ジメトキシエタン (100 mL) および水 (50 mL) の混合溶媒の懸濁液を窒素雰囲気下、80℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (5.8 g、収率53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.28-7.32 (1H, m), 7.96-8.11 (3H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 9.99 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)。

【0380】

参考例7

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド (1.3 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (7 mL) およびメタノール (15 mL) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をメタノール (15 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g) を0℃で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.2 mL) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1)で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (1.1 g、2工程収率57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, brs), 2.90 (3H, brs), 4.56 (2H, brs), 7.20-7.26 (2H, m), 7.56-7.57 (1H, m), 7.91-7.97 (1H, m), 8.11-8.12 (1H, m)。

【0381】

参考例8

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (267 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (163 mg) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

10

20

30

40

50

減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た（260 mg、収率79%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, brs), 2.89 (3H, s), 4.47 (2H, brs), 6.89–6.90 (1H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.90–7.96 (1H, m), 8.21–8.22 (1H, m).

【0382】

参考例9

{[4-ブロモ-5-(フェニルチオ)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-ブロモ-5-(フェニルチオ)チオフエン-2-カルバルデヒド (1.1 g) をテトラヒドロフラン (10 mL) とメタノール (10 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (3.8 mL) を加えた。室温で1時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (835 mg) を加え、終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (883 mg) を室温で加えた。30分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→9：1）で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (1.12 g、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.87 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 6.91 (1H, brs), 7.18–7.29 (5H, m).

【0383】

参考例10

({4-ブロモ-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

粗4-ブロモ-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド (1.3 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) とメタノール (5 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (3.8 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (840 mg) を加え、更に3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (888 mg) を室温で加えた。10分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→6：1）で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (1.28 g、2工程収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.87 (3H, brs), 3.75 (3H, s), 4.45 (2H, br), 6.71–6.79 (3H, m), 6.91 (1H, brs), 7.13 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$).

【0384】

参考例11

({4-ブロモ-5-[(3-フルオロフェニル)チオ]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-ブロモ-5-[(3-フルオロフェニル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド (1.2 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) とメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (3.8 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、過剰のメチルアミンを減圧留去した。残留物をメタノール (5 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (840 mg) を加え更に3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン（10 mL）に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル（886 mg）を室温に加えた。10分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1）で精製することにより粗表題化合物を淡黄色油状物として得た（1.63 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 6.81–6.89 (2H, m), 6.94–6.97 (2H, m), 7.19–7.26 (1H, m).

【0385】

参考例12

{[4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-ブロモ-5-(フェニルチオ)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（1.12 g）の酢酸エチル（15 mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（1.86 g）を加え、4時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1）で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た（1.1 g、収率91%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.86 (1H, brs), 7.51–7.62 (3H, m), 8.04–8.07 (2H, m).

【0386】

参考例13

({4-ブロモ-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-ブロモ-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（1.28 g）の酢酸エチル（15 mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（1.99 g）を加え、2時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→6:1）で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た（1.23 g、収率90%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.88 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.48 (2H, brs), 6.86 (1H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.56–7.64 (2H, m).

【0387】

参考例14

({4-ブロモ-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

粗({4-ブロモ-5-[(3-フルオロフェニル)チオ]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（1.63 g）の酢酸エチル（15 mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（3.54 g）を加え、終夜攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=6:1→3:1）で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た（1.39 g、二工程収率81%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.50 (2H, brs), 6.88 (1H, brs), 7.28–7.35 (1H, m), 7.49–7.56 (1H, m), 7.74–7.76 (1H, m), 7.83–7.86 (1H, m).

【0388】

参考例 15

4-ブロモ-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-カルボン酸メチル

4-ブロモ-3-メチル-5-(フェニルチオ)チオフェン-2-カルボン酸メチル (1.72 g) の酢酸エチル (35 mL) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (3.45 g) を加え、18 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 $\rightarrow$ 1:1) で精製することにより表題化合物を無色固体として得た (1.72 g、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.50–7.60 (2H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 8.04–8.11 (2H, m).

【0389】

参考例 16

4-ブロモ-N, 3-ジメチル-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド

4-ブロモ-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-カルボン酸メチル (470 mg) に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (7 mL) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 3:1 $\rightarrow$ 1:3) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:3 $\rightarrow$ 35:65) で精製することにより、表題化合物を無色固体として得た (451 mg、収率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 3.00 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.90 (1H, brs), 7.51–7.59 (2H, m), 7.60–7.69 (1H, m), 8.02–8.10 (2H, m).

【0390】

参考例 17

{[4-ブロモ-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

水素化リチウムアルミニウム (34 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に氷冷下、塩化アルミニウム (40 mg) をアルゴン雰囲気下で加え、室温で 30 分攪拌した。4-ブロモ-N, 3-ジメチル-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド (112 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を反応液に加え、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.074 mL)、水 (0.074 mL) 及び 15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.222 mL) を加えた後、セライト及び硫酸マグネシウムを加え、室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (131 mg) を室温で加えた。室温で 18 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 85:15 $\rightarrow$ 45:55) で精製することにより表題化合物を無色固体として得た (74.9 mg、収率 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.89 (3H, s), 4.55 (2H, brs), 7.48–7.65 (3H, m), 8.02–8.08 (2H, m).

【0391】

参考例18

4-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド (397mg)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (202mg)、炭酸水素ナトリウム (305mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (139mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃ で 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:1 → 3:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (361mg、収率 87%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.00-7.06 (1H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.38-7.51 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.74-7.78 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m), 8.72-8.75 (1H, m), 9.96 (1H, s)。

【0392】

参考例19

{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-2-チエニル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (255mg)、3-メトキシチオフェノール (0.10mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (18mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン (23mg)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.22mL) をトルエン (8mL) 中、105℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (287mg、収率 97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.53 (2H, brs), 6.60-6.61 (1H, m), 6.65-6.69 (2H, m), 7.09-7.19 (3H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.15-8.16 (1H, m)。

【0393】

参考例20

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (282mg)、(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (110mg)、炭酸ナトリウム (161mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (73mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃ で 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 4:1)、および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (165mg、収率 57%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.5

10

20

30

40

50

4 (2H, brs), 6.86 (1H, brs), 7.26–7.39 (3H, m), 7.49–7.54 (3H, m), 7.90–7.99 (1H, m), 8.23–8.25 (1H, m).

【0394】

参考例 21

{[4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-ブromo-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (532mg)、(2-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸 (225mg)、炭酸ナトリウム (303mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (138mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃ で 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を赤色油状物として得た (433mg、収率 76%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.91 (3H, s), 4.54 (2H, br), 6.84 (1H, s), 7.21–7.25 (1H, m), 7.33–7.44 (4H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 7.77–7.83 (1H, m), 8.41–8.43 (1H, m).

【0395】

参考例 22

{[4-(2-シアノピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (433mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (213mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (105mg) を加えて、窒素雰囲気下 105℃ で 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (238mg、収率 56%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.58 (2H, brs), 6.93 (1H, s), 7.35–7.46 (4H, m), 7.53–7.62 (2H, m), 7.97–8.00 (1H, m), 8.70–8.72 (1H, m).

【0396】

参考例 23

({4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-ブromo-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-2-チエニル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (324mg)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (114mg)、炭酸ナトリウム (173mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (79mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃ で 3 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (308mg、収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.91 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.53 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 6.95–7.02 (3H, m), 7.10–7.25 (3H, m), 7.33–7.40 (2H, m).

【0397】

参考例 24

({ 5 – [(3 – フルオロフェニル) スルホニル] – 4 – (2 – フルオロピリジン – 3 – イル) – 2 – チエニル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({ 4 – ブロモ – 5 – [(3 – フルオロフェニル) スルホニル] – 2 – チエニル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (300 mg)、(2 – フルオロピリジン – 3 – イル) ボロン酸 (109 mg)、炭酸ナトリウム (164 mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (75 mg) を 1, 2 – ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105 °C で終夜撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1)、および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (140 mg、収率 45 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.55 (2H, brs), 6.88 (1H, brs), 7.19–7.40 (5H, m), 7.89–7.95 (1H, m), 8.25–8.27 (1H, m).

【0398】

参考例 25

({ 4 – (2 – クロロピリジン – 3 – イル) – 5 – [(3 – フルオロフェニル) スルホニル] – 2 – チエニル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({ 4 – ブロモ – 5 – [(3 – フルオロフェニル) スルホニル] – 2 – チエニル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (557 mg)、(2 – クロロピリジン – 3 – イル) ボロン酸 (227 mg)、炭酸ナトリウム (305 mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (139 mg) を 1, 2 – ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105 °C で終夜撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 7 : 1 → 3 : 1)、及び塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 7 : 1 → 3 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (186 mg、収率 31 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.86 (1H, s), 7.12–7.23 (2H, m), 7.31–7.38 (3H, m), 7.79–7.82 (1H, m), 8.43–8.45 (1H, m).

【0399】

参考例 26

{ [4 – (2 – フルオロフェニル) – 3 – メチル – 5 – (フェニルスルホニル) – 2 – チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [4 – ブロモ – 3 – メチル – 5 – (フェニルスルホニル) – 2 – チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (138 mg)、(2 – フルオロフェニル) ボロン酸 (126 mg)、炭酸ナトリウム (143 mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (69 mg) を 1, 2 – ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105 °C で 18 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝85：15→1：1)で精製することにより、表題化合物を無色固体として得た(143mg、収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.84 (3H, s), 2.94 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.94 (1H, t, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.15–7.23 (2H, m), 7.27–7.34 (2H, m), 7.34–7.53 (4H, m).

【0400】

参考例27

メチル { [3-メチル-4-(2-メチルフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル } カルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-ブromo-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (138mg)、(2-メチルフェニル) ボロン酸 (122mg)、炭酸ナトリウム (143mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (69mg) を1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下105℃で18時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→6：4) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (138mg、収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 6.86 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.06–7.21 (2H, m), 7.23–7.33 (3H, m), 7.34–7.41 (2H, m), 7.43–7.52 (1H, m).

【0401】

参考例28

{ [4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-ブromo-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (70mg)、(2-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (26mg)、炭酸ナトリウム (39mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (18mg) を1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下105℃で18時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝10：0→1：1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (51mg、収率70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.86 (3H, s), 2.94 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 7.28–7.45 (5H, m), 7.47–7.55 (1H, m), 7.75–7.85 (1H, m), 8.25–8.30 (1H, m).

【0402】

参考例29

{ [4-(2-クロロピリジン-3-イル)-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-ブromo-3-メチル-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (230mg)、(2-クロロピリジン-3-イル) ボロン酸 (236mg)、炭酸ナトリウム (238mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116mg) を1, 2-ジメトキシエタン (10mL) 及び水 (4mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下105℃で18時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝75：25→45：55）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（55mg、収率22%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.86 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 7.31–7.44 (5H, m), 7.48–7.57 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J=7.6, 1.9\text{ Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=4.9, 1.9\text{ Hz}$).

【0403】

参考例30

（{4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-〔（3-メトキシフェニル）スルホニル]-2-チエニル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

（{4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-〔（3-メトキシフェニル）チオ]-2-チエニル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（281mg）の酢酸（5mL）溶液に、3-クロロ過安息香酸（728mg）を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（232mg、収率77%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.53 (2H, brs), 6.86 (1H, brs), 6.99–7.11 (3H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 7.92–7.97 (1H, m), 8.23–8.25 (1H, m).

20

【0404】

参考例31

1-（2-フルオロピリジン-3-イル）エタノール

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン（54.7g）のテトラヒドロフラン（1.0L）溶液に1.6mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（355mL）を、1時間かけて氷冷下滴下し、同温度で1時間攪拌した。反応液を-78℃に冷却した後、2-フルオロピリジン（50.0g）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液を1時間かけて滴下し、同温度で2時間攪拌した。得られた反応液にアセトアルデヒド（28.4g）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液を同温度で1時間かけて滴下した後、混合物を室温まで昇温させながら20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝1：1）で精製することにより表題化合物を赤色油状物として得た（39.9g、収率56%）。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.50 (1H, brs), 5.14 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.21 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, dddd, $J=9.8, 7.3, 1.9, 0.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, ddd, $J=4.9, 1.9, 1.1\text{ Hz}$).

40

【0405】

参考例32

1-（2-フルオロピリジン-3-イル）エタノール

1-（2-フルオロピリジン-3-イル）エタノール（39.9g）のジメチルスルホキシド（200mL）溶液に、トリエチルアミン（200mL）を氷冷下加えた後、三酸化硫黄ピリジン錯体（90.0g）のジメチルスルホキシド（200mL）懸濁液を同温度でゆっくり滴下した。反応液を室温まで昇温し、同温度で20時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝1：2）で精製することにより表題化合物を赤色油状物として得た（33.8g

50

、収率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (3H, dd, $J=4.9, 1.1\text{ Hz}$), 7.34 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 2.3\text{ Hz}$), 8.34 (1H, dddd, $J=9.5, 7.6, 2.3, 1.1\text{ Hz}$), 8.40 (1H, ddd, $J=4.9, 2.3, 1.1\text{ Hz}$)。

【0406】

参考例 33

2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン

1-(2-フルオロフェニル)エタノン (15.1 g) の酢酸 (150 mL) 溶液に、臭素 (5.8 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た (22.91 g、収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (2H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.13–7.20 (1H, m), 7.27–7.30 (1H, m), 7.54–7.61 (1H, m), 7.91–7.96 (1H, m)。

【0407】

参考例 34

2-ブロモ-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エタノン 臭化水素酸塩

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)エタノン (3.0 g) を 25% 臭化水素の酢酸溶液 (10 mL) に溶かした後、臭素 (1.2 mL) を 0℃ で滴下した。反応液を室温まで昇温し、同温度で 2 時間攪拌した。得られた反応液を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物を褐色粉末として得た (3.5 g、収率 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.90 (2H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 2.3\text{ Hz}$), 8.43–8.50 (1H, m), 8.48–8.53 (1H, m), 10.18 (1H, br s)。

【0408】

参考例 35

1-(2-フルオロフェニル)-2-(フェニルチオ)エタノン

2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)エタノン (3.0 g) と炭酸カリウム (2.0 g) のエタノール (30 mL) 懸濁液に、チオフェノール (1.4 mL) を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 8 時間攪拌した後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 15:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (2.2 g、収率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.26 (2H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.10–7.35 (7H, m), 7.50–7.57 (1H, m), 7.79–7.85 (1H, m)。

【0409】

参考例 36

2-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)-2-(フェニルチオ)エタノン

1-(2-フルオロフェニル)-2-(フェニルチオ)エタノン (413 mg) の酢酸エチル (6 mL) 溶液に臭化銅 (II) (419 mg) と 25% 臭化水素の酢酸溶液 (2 滴) を加え、混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を茶色油状物として得た (503 mg、収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.61 (1H, d, $J = 3.0\text{ Hz}$), 7.08–7.63 (8H, m), 7.88–7.96 (1H, m).

【0410】

参考例 37

(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) アセトニトリル

ブロモアセトニトリル (22 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液にフタルイミドカリウム (34 g) を氷冷下に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (27 g、収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.59 (2H, s), 7.79–7.85 (2H, m), 7.790–7.97 (2H, m).

【0411】

参考例 38

2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) エタンチオアミド

(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) アセトニトリル (15 g)、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (40 mL) 及びテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物にジチオリン酸O, O-ジエチル (15 mL) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水で2回、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (9.0 g、収率51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.69 (2H, s), 7.25 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.75–7.79 (2H, m), 7.88–7.92 (2H, s).

【0412】

参考例 39

(2-アミノ-2-オキソエチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

40%メチルアミン-メタノール溶液 (50 mL) に2-クロロアセトアミド (18.3 g) を0℃でゆっくりと加え、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールで洗浄し、26.5 gの固体を得た。この固体をメタノール (200 mL) および水 (100 mL) に溶解し、トリエチルアミン (30 mL) を0℃で滴下した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した後、二炭酸ジ-tert-ブチル (43.7 g) を0℃で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た (13.8 g、収率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.86 (2H, s), 5.70 (1H, br s), 6.08 (1H, br s).

【0413】

参考例 40

(2-アミノ-2-チオキソエチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2-アミノ-2-オキソエチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液に、ローソン試薬 (2.5 g) を0℃に加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水

10

20

30

40

50

溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、表題化合物を白色結晶として得た（1.6 g、収率71%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.96 (3H, s), 7.27 (2H, s), 7.48–8.08 (2H, m).

【0414】

参考例41

2- { [4- (2-フルオロフェニル) -5- (フェニルチオ) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

2-ブロモ-1- (2-フルオロフェニル) -2- (フェニルチオ) エタノン (496 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) エタンチオアミド (357 mg) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1）で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た（351 mg、収率51%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.19 (2H, s), 7.08–7.24 (7H, m), 7.31–7.39 (1H, m), 7.43–7.49 (1H, m), 7.72–7.77 (2H, m), 7.86–7.92 (2H, m).

【0415】

参考例42

{ [4- (2-フルオロフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-1- (2-フルオロフェニル) エタノン (2.2 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、(2-アミノ-2-チオキソエチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (2.1 g) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た（2.3 g、収率70%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.01 (3H, brs), 4.72–4.76 (2H, m), 7.10–7.32 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.14–8.20 (1H, m).

【0416】

参考例43

{ [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-ブロモ-1- (2-フルオロピリジン-3-イル) エタノン 臭化水素酸塩 (3.1 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、(2-アミノ-2-チオキソエチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (2.1 g) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た（2.8 g、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.01 (3H, brs), 4.71 (2H, brs), 7.26–7.31 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.13–8.15 (1H, m), 8.59–8.65 (1H, m).

【0417】

参考例44

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (2.3 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (2.7 g) を0℃で加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (2.5 g、収率88%)

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 2.97 (3H, br s), 4.15 (2H, br s), 7.14-7.24 (2H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m).

【0418】

参考例45

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (2.5 g) を加え、混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (0.97 g、収率51%)

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.98 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m), 8.28-7.30 (1H, m).

30

【0419】

参考例46

1-[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] メタンアミン

2-{[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} -1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン (345 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (0.05 mL) を加え、混合物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (209 mg、収率86%)

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.20 (2H, s), 7.10-7.27 (7H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 2H未検出.

【0420】

参考例47

{[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} カルバミン酸 tert-ブチル

1-[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] メタンアミン (208 mg) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.19 mL) を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物に飽和

50

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（280mg、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 4.62 (2H, brd, $J=5.7\text{Hz}$), 5.25 (1H, brs), 7.10–7.26 (7H, m), 7.33–7.41 (1H, m), 7.43–7.48 (1H, m).

【0421】

参考例48

{[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

水素化ナトリウム（79mg）をヘキサンで2回洗浄した後に、N,N-ジメチルホルムアミド（8mL）に懸濁した。この懸濁液に{[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル（642mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）溶液を0℃で滴下し、同温度で15分間攪拌した。この混合物にヨウ化メチル（0.13mL）を0℃に加え、同温度で15分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（364mg、収率55%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, brs), 3.00 (3H, brs), 4.65–4.71 (2H, m), 7.11–7.27 (7H, m), 7.34–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m).

【0422】

参考例49

({4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（224mg）、3-メトキシチオフェノール（90mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（13mg）、9,9-ジメチル-4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（16mg）、N-エチルジイソプロピルアミン（0.20mL）をトルエン（6mL）中、110℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（234mg、収率91%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.00 (3H, brs), 3.73 (3H, s), 4.66–4.72 (2H, m), 6.70–6.78 (3H, m), 7.11–7.20 (3H, m), 7.36–7.38 (1H, m), 7.44–7.49 (1H, m).

【0423】

参考例50

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルチオ)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（305mg）、チオフェノール（0.09mL）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（21mg）、9

10

20

30

40

50

、9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(27mg)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.26mL)をトルエン(10mL)中、105℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(316mg、収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.99 (3H, brs), 4.67 (2H, brd, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.17–7.28 (6H, m), 7.88–7.94 (1H, m), 8.24–8.25 (1H, m).

【0424】

参考例51

{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブromo-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル(253mg)、3-メトキシチオフェノール(107mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(17mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(22mg)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.22mL)をトルエン(8mL)中、105℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(285mg、収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, brs), 2.99 (3H, brs), 3.74 (3H, s), 4.68 (2H, brd, $J=13.2\text{ Hz}$), 6.71–6.77 (3H, s), 7.13–7.25 (2H, m), 7.88–7.94 (1H, m), 8.24–8.25 (1H, m).

【0425】

参考例52

{[5-[(3-クロロフェニル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブromo-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル(226mg)、3-クロロチオフェノール(124mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(26mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(33mg)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.20mL)をトルエン(3mL)中、マイクロウェーブを照射しながら140℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(170mg、収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.01 (3H, brs), 4.67–4.71 (2H, m), 7.02–7.04 (1H, m), 7.13–7.21 (2H, m), 7.23–7.27 (2H, m), 7.87–7.93 (1H, m), 8.25–8.27 (1H, m).

【0426】

参考例53

{[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (360mg) の酢酸 (4mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (810mg) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液、8mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (251mg、収率65%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48-1.52 (9H, m), 3.00 (3H, s), 4.64-4.69 (2H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.34-7.51 (4H, m), 7.53-7.58 (3H, m).

10

【0427】

参考例54

({4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (232mg) の酢酸 (3mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (509mg) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液、8mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (182mg、収率74%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-1.52 (9H, m), 3.00 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.64-4.96 (2H, m), 7.02-7.26 (4H, m), 7.18-7.31 (2H, m), 7.41 (2H, brs).

【0428】

参考例55

{ [4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

30

{ [4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルチオ)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (315mg) の酢酸 (5mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (713mg) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (212mg、収率63%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-1.51 (9H, m), 3.00 (3H, s), 4.60-4.68 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 7.55-7.63 (3H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.31-8.32 (1H, m).

40

【0429】

参考例56

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (

50

276 mg) の酢酸 (5 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (590 mg) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (203 mg、収率68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47–1.51 (9H, m), 3.00 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.60–4.67 (2H, m), 7.08–7.10 (1H, m), 7.20–7.25 (2H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.96–7.98 (1H, m), 8.31–8.32 (1H, m).

【0430】

参考例57

{[5-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル { [5-[(3-クロロフェニル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (168 mg) の酢酸 (3 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (426 mg) を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (131 mg、収率79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48–1.52 (9H, m), 3.01 (3H, s), 4.68 (2H, brs), 7.31–7.40 (2H, m), 7.48–7.57 (3H, m), 7.91–7.96 (1H, m), 8.33–8.35 (1H, m).

【0431】

参考例58

{[5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (260 mg)、3-フルオロチオフェノール (0.07 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (18 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (23 mg)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.23 mL) をトルエン (8 mL) 中、105°Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製することにより、表題化合物と {[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (260 mg)、3-フルオロチオフェノールの混合物を黄色油状物として得た (140 mg)。得られた混合物 (136 mg) の酢酸 (2 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (360 mg) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (71 mg、2工程収率23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, br s), 3.01 (3H, s), 4.68 (2H, br s), 7.28–7.35 (3H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 7.92–7.97 (1H, m), 8.33–8.34 (1H, m).

【0432】

参考例59

[2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール

2-フルオロベンズアミジン 塩酸塩 (5 g)、ジヒドロキシアセトンダイマー (5.16 g)、塩化アンモニウム (7.66 g) 及び 25% アンモニア水 (50 mL) の混合物を 80°C で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルから結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (2.78 g、収率 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.44 (2H, br s), 4.80–5.15 (1H, m), 6.84–7.10 (1H, m), 7.20–7.52 (3H, m), 7.90–8.05 (1H, m), 12.00 (1H, br s).

【0433】

参考例60

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

[2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール (170 mg) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に二酸化マンガン (770 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (160 mg、収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.28–7.45 (2H, m), 7.48–7.60 (1H, m), 7.94–8.05 (1H, m), 8.13 (1H, s), 9.81 (1H, s), 13.09 (1H, br s).

【0434】

参考例61

2-(2-フルオロフェニル)-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (140 mg) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に室温下で水素化ナトリウム (60% 油性、148 mg) を加えて 10 分間攪拌した。15-クラウン-5 (811 mg) を滴下して 5 分間攪拌した後、塩化チオフェン-2-スルホニル (404 mg) を加えて更に 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1 → 3:7) で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (200 mg、収率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.03–7.08 (1H, m), 7.10–7.17 (1H, m), 7.22–7.29 (1H, m), 7.35–7.42 (2H, m), 7.49–7.60 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz), 8.26 (1H, s), 9.94 (1H, s).

【0435】

参考例62

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド (3.35 g) を酢酸 (20 mL) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合溶媒に溶解し、臭素 (7.77 g) を室温で加えた。反応液を終夜攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝6：1→3：1）で精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た（1.79 g、収率39％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30–7.35 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.92–7.99 (1H, m), 8.28–8.31 (1H, m), 9.83 (1H, s).

【0436】

参考例63

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボン酸

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド (1.0 g)、亜塩素酸ナトリウム (594 mg) およびリン酸二水素ナトリウム (420 mg) を、2-メチル-2-プロパノール (15 mL)、テトラヒドロフラン (7 mL) および水 (7 mL) の混合溶媒に懸濁し、0℃で2-メチル-2-ブテン (982 mg) を加えた。室温で6時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、逆抽出した。水層を再び、1 mol/L塩酸で酸性とした。生じた固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥することにより表題化合物を白色固体として得た (400 mg、収率38％)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.48–7.52 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.07–8.14 (1H, m), 8.32–8.34 (1H, m), 13.6 (1H, br).

【0437】

参考例64

[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル] (1, 1-ジジュウテロ) メタノール

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルボン酸 (400 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、塩化オキサリル (254 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (数滴) を氷冷下加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、トルエンと共沸した。残留物をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、重水素化ホウ素ナトリウム (166 mg) および重メタノール (1 mL) を室温で加えた。3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残留物に1 mol/L塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝7：1→3：1）で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (242 mg、収率63％)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.25–7.30 (1H, m), 7.90–7.96 (1H, m), 8.21–8.23 (1H, m).

【0438】

参考例65

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-ジュウテロカルバルデヒド

[5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル] (1, 1-ジジュウテロ) メタノール (242 mg) および二酸化マンガン (483 mg) をトルエン (5 mL) に懸濁し、90℃で1時間攪拌した。室温まで冷却し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を白色粉末として得た (223 mg、収率93％)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30–7.34 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.93–7.99 (1H, m), 8.28–8.31 (1H, m)

【0439】

参考例66

5-(ベンジルチオ)-2-メチルピリジン

5-ブロモ-2-メチルピリジン (10 g)、フェニルメタンチオール (7.22 g)、N-エチルジイソプロピルアミン (15 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (2.67 g) 及び 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン (3.36 g) をトルエン (200 mL) 中で混合し、アルゴン雰囲気下 110℃ で 3 時間撹拌した。反応液を冷却し、水を加えてろ過後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:3) で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た (11.7 g、収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.18-7.33 (5H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.0, 2.3\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$) .

【0440】

参考例67

塩化 6-メチルピリジン-3-スルホニル

5-(ベンジルスルファニル)-2-メチルピリジン (11.7 g) を酢酸 (120 mL) -水 (40 mL) の混合溶媒に溶解し、N-クロロコハク酸イミド (29.0 g) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 1:1) で精製することにより表題化合物を淡褐色固形物として得た (7.87 g、収率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (3H, s), 7.43 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.19 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 9.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$) .

【0441】

参考例68

3-(メチルスルホニル)ベンゼンスルフィン酸ナトリウム

亜硫酸ナトリウム (990 mg) および炭酸水素ナトリウム (660 mg) の水 (3 mL) 溶液を 80℃ に加熱し、塩化 3-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニル (1.0 g) の 1, 4-ジオキサン (3 mL) 溶液を加えた。同温度で 1 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮し、残留物にエタノールを加えて更に 1 時間還流した。反応液が熱い間に上澄み液を分離し、残留物にエタノールを加えて室温で撹拌した。反応液をろ過し、ろ液と先に分離した上澄み液とを合わせ、エタノールを減圧留去することで、粗表題化合物を白色固体として得た (569 mg)

【0442】

参考例69

6-メトキシピリジン-2-スルフィン酸ナトリウム

亜硫酸ナトリウム (607 mg) および炭酸水素ナトリウム (405 mg) の水 (3 mL) 溶液を 80℃ に加熱し、塩化 6-メトキシピリジン-2-スルホニル (500 mg) を加えた。同温度で 1 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮し、残留物にエタノールを加えて更に 2 時間還流した。反応液が熱い間に上澄み液を分離し、残留物にエタノールを加えて室温で撹拌した。反応液をろ過し、ろ液と先に分離した上澄み液とを合わせ、エタノールを減圧留去した。残留物を 2-プロパノールで結晶化することで、表題化合物を白色粉末として得た (439 mg、収率 93%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.83 (3H, s), 6.60-6.64 (1H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.64-7.70 (3H, m) .

【0443】

参考例70

6-メチルピリジン-3-スルフィン酸ナトリウム

無水亜硫酸ナトリウム (2.65 g) 及び炭酸水素ナトリウム (1.77 g) を水 (10 mL) に懸濁し、塩化6-メチルピリジン-3-スルホニル (2.0 g) を加えて80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残留物にエタノール (50 mL) を加えて80℃で30分間攪拌した。反応液をろ過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えて不溶の固形物をろ取することにより表題化合物を淡黄色粉末として得た (1.4 g、収率75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.44 (3H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.0, 1.9\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s)

10

【0444】

参考例71

6-メトキシピリジン-3-スルフィン酸ナトリウム

亜硫酸ナトリウム (607 mg) および炭酸水素ナトリウム (405 mg) の水 (3 mL) 溶液を80℃に加熱し、塩化6-メトキシピリジン-3-スルホニル (500 mg) の1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液を加えた。同温度で1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残留物にエタノールを加えて更に1時間還流した。反応液が熱い間に上澄み液を分離し、残留物にエタノールを加えて室温で攪拌した。反応液をろ過し、ろ液と先に分離した上澄み液とを合わせ、エタノールを減圧留去することで、表題化合物を白色粉末として得た (452 mg、収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.83 (3H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

20

【0445】

参考例72

1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルフィン酸ナトリウム

亜硫酸ナトリウム (698 mg) および炭酸水素ナトリウム (465 mg) の水 (3 mL) 溶液を80℃に加熱し、塩化1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホニル (500 mg) の1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液を加えた。同温度で1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残留物にエタノールを加えて更に1時間還流した。反応液が熱い間に上澄み液を分離し、残留物にエタノールを加えて室温で攪拌した。反応液をろ過し、ろ液と先に分離した上澄み液とを合わせ、エタノールを減圧留去することで、粗表題化合物を白色固体として得た (550 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.75 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, s)

30

【0446】

参考例73

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド

40

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド (300 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (189 mg) および3-ブロモベンゼンチオール (218 mg) を室温に加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た (394 mg、収率95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.16-7.30 (3H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.81-7.91 (2H, m), 8.24-8.27 (1H, m), 9.84 (1H, s)

50

【0447】

参考例74

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-2-イル)]チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド(297mg)、炭酸カリウム(171mg)、2-メルカプトピリジン(129mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)懸濁液を室温で2日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物を淡黄色固体として得た(281mg、収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.06-7.11 (2H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.89-7.97 (2H, m), 8.19-8.22 (1H, m), 8.40-8.43 (1H, m), 9.91 (1H, s)。

【0448】

参考例75

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(チオフエン-3-イル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド(286mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、炭酸カリウム(276mg)およびチオフエン-3-チオール(151mg)を室温に加えた。室温で18時間攪拌した後、反応液に水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサーン-酢酸エチル=4:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を薄茶色粉末として得た(173mg、収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.09 (1H, dd, J=5.1, 1.3 Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J=5.1, 3.0 Hz), 7.54 (1H, dd, J=3.0, 1.3 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.93-8.01 (1H, m), 8.25-8.29 (1H, m), 9.77 (1H, s)。

【0449】

参考例76

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(2-メチルフラン-3-イル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド(250mg)を出発原料とし、2-メチル-3-フランチオール(0.114mL)及び炭酸カリウム(193mg)を用いて参考例75と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た(271mg、収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 6.38 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.98-8.06 (1H, m), 8.25-8.30 (1H, m), 9.74 (1H, s)。

【0450】

参考例77

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1,3-チアゾール-2-イル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド(250mg)を出発原料とし、2-メルカプトチアゾール(134mg)及び炭酸カ

10

20

30

40

50

リウム (193 mg) を用いて参考例 75 と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た (282 mg、収率 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.27–7.33 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.98–8.05 (1H, m), 8.26–8.30 (1H, m), 9.92 (1H, s)。

【0451】

参考例 78

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド

10

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド (500 mg) を出発原料とし、2-メルカプトイミダゾール (227 mg) 及び炭酸カリウム (484 mg) を用いて参考例 75 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色粉末として得た (216 mg、収率 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.15 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.31–7.37 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.01–8.10 (1H, m), 8.26–8.30 (1H, m), 9.80 (1H, s), 9.88 (1H, brs)。

【0452】

参考例 79

20

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド (400 mg) を出発原料とし、4-メルカプトピリジン (171 mg) 及び炭酸カリウム (251 mg) を用いて参考例 75 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (256 mg、収率 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.98 (2H, dd, $J=4.6, 1.6\text{ Hz}$), 7.20–7.28 (1H, m), 7.77–7.86 (1H, m), 7.95 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.22–8.28 (1H, m), 8.43 (2H, dd, $J=4.6, 1.6\text{ Hz}$), 9.96 (1H, s)。

30

【0453】

参考例 80

5-[(2-クロロピリジン-4-イル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド (411 mg) を出発原料とし、ナトリウム 2-クロロピリジン-4-チオラート (240 mg) 及び炭酸カリウム (199 mg) を用いて参考例 75 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (264 mg、収率 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.87 (1H, dd, $J=5.5, 1.7\text{ Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 7.23–7.30 (1H, m), 7.75–7.83 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.25–8.29 (1H, m), 9.98 (1H, s)。

40

【0454】

参考例 81

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-カルバルデヒド (750 mg) を出発原料とし、ナトリウム 6-クロロピリジン-3-チオラート (658 mg) 及び炭酸カリウム (724 mg) を用いて参考例 75 と同様の操作を行い、表題化合物を淡黄色油状物として得た (556 mg、収率 61%)。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.28–7.35 (2H, m), 7.57–7.62 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.85–7.92 (1H, m), 8.28–8.31 (1H, m), 8.31–8.34 (1H, m), 9.85 (1H, s).

【0455】

参考例 82

4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-カルバルデヒド

4, 5-ジブロモチオフエン-2-カルバルデヒド (1.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ピリジン (342 mg) およびベンゼンスルフィン酸ナトリウム二水和物 (790 mg) を室温に加えた。70℃で18時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→3:1) で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (1.1 g、収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55–7.70 (4H, m), 8.07–8.10 (2H, m), 9.88 (1H, s).

【0456】

参考例 83

4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-カルバルデヒド (1.1 g)、(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (552 mg)、炭酸ナトリウム (837 mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (380 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃で6時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:1→3:1) で精製することにより、表題化合物を茶褐色固体として得た (1.1 g、収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.96–7.02 (1H, m), 7.19–7.25 (1H, m), 7.30–7.55 (7H, m), 7.61–7.62 (1H, m), 9.94 (1H, s)

【0457】

参考例 84

4-(2-ブロモフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-カルバルデヒド (334 mg)、(2-ブロモフェニル)ボロン酸 (243 mg)、炭酸ナトリウム (257 mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (117 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:1→3:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (300 mg、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26–7.38 (2H, m), 7.44–7.50 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.65–7.69 (1H, m), 8.50–8.51 (1H, m), 8.74–8.76 (1H, m), 9.97 (1H, s)

【0458】

参考例 85

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオ

フェン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド (250 mg)、(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (127 mg)、炭酸ナトリウム (192 mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (87 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃ で 4 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 1:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (214 mg、収率 41%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.34-7.40 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.75-7.80 (1H, m), 7.95-8.01 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m), 8.72-8.73 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, m), 9.97 (1H, s)。

【0459】

参考例 86

4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド (300 mg)、(2-クロロピリジン-3-イル)ボロン酸 (171 mg)、炭酸ナトリウム (230 mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (104 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (4 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下 105℃ で 2 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 3:1 → 1:2) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (136 mg、収率 41%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.31-7.34 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.51-8.53 (1H, m), 8.64-8.65 (1H, m), 8.78-8.80 (1H, m), 9.98 (1H, s)。

【0460】

参考例 87

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド (1 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ピリジン (0.367 mL) およびベンゼンスルフィン酸ナトリウム二水和物 (909 mg) を室温に加えた。60℃ で 48 時間撹拌した後、反応液に水を加え 30 分間撹拌した。析出物をろ過し、水で洗浄後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物を白色固体として得た (1.01 g、収率 83%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.32-7.44 (3H, m), 7.49-7.61 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.96-8.04 (1H, m), 8.29-8.33 (1H, m), 9.96 (1H, s)。

【0461】

参考例 88

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}チオフェン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-カルバルデヒド (300 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ピリジン (97 m

10

20

30

40

50

g) および粗 3- (メチルスルホニル) ベンゼンスルフィン酸ナトリウム (330 mg) を加えた。70℃で18時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:3) で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (297 mg、収率66%)

。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.08 (3H, s), 7.38-7.44 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 7.93-8.01 (2H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m), 9.97 (1H, s)。

【0462】

参考例 89

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) スルホニル] チオフェン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド (350 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ピリジン (113 mg) および6-メトキシピリジン-2-スルフィン酸ナトリウム (310 mg) を加えた。70℃で18時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:1) で精製することにより表題化合物を無色結晶として得た (363 mg、収率79%)

。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (3H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.40-7.41 (1H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.97-8.03 (1H, m), 8.24-8.26 (1H, m), 9.99 (1H, s)。

【0463】

参考例 90

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] チオフェン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド (700 mg) 及びピリジン (390 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、6-メチルピリジン-3-スルフィン酸ナトリウム (530 mg) を加えて80℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:4) で精製することにより表題化合物を無色結晶として得た (700 mg、収率79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.61 (3H, s), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (1H, ddd, J=7.3, 5.1, 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.00 (1H, ddd, J=9.5, 7.4, 1.9 Hz), 8.33-8.37 (1H, m), 8.59 (1H, d, J=2.5 Hz), 9.98 (1H, s)。

【0464】

参考例 91

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] チオフェン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド (350 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ピリジン (113 mg) および6-メトキシピリジン-3-スルフィン酸ナトリウム (310 mg) を加え

た。70℃で18時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=6:1→2:1）で精製することにより表題化合物を無色結晶として得た（515mg、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 6.68–6.71 (1H, m), 7.35–7.39 (1H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.98–8.04 (1H, m), 8.28–8.35 (2H, m), 9.96 (1H, s)。

【0465】

10

参考例92

4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-〔（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）スルホニル〕チオフェン-2-カルバルデヒド

5-ブロモ-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）チオフェン-2-カルバルデヒド（300mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）溶液に、ピリジン（97mg）および粗1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルフィン酸ナトリウム（230mg）を加えた。70℃で18時間攪拌した後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:3）で精製することにより表題化合物を無色結晶として得た（294mg、収率80%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 7.35–7.39 (1H, m), 7.43–7.47 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00–8.06 (1H, m), 8.33–8.35 (1H, m), 9.96 (1H, s)。

【0466】

参考例93

4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）チオフェン-2-ジユウテロカルバルデヒド

5-ブロモ-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）チオフェン-2-ジユウテロカルバルデヒド（223mg）、ピリジン-3-スルフィン酸ナトリウム（167mg）およびピリジン（72mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却し、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1）で精製することにより、表題化合物を黄色固体として得た（257mg、収率95%）。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34–7.40 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.76–7.80 (1H, m), 7.94–8.01 (1H, m), 8.33–8.36 (1H, m), 8.72–8.73 (1H, m), 8.78–8.80 (1H, m)。

【0467】

40

参考例94

1-〔（3-ブロモチオフェン-2-イル）スルホニル〕-1H-ピロール

ピロール（385mg）のテトラヒドロフラン（15mL）溶液に室温で水素化ナトリウム（60%油性、306mg）を加えて10分間攪拌した。塩化3-ブロモチオフェン-2-スルホニル（1.00g）のテトラヒドロフラン（5mL）溶液を加えて更に30分間攪拌後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）で精製することにより無色の固形物を得た。ヘキサンを加えてろ取することにより表題化合物を無色結晶として得た（970mg、収率87%）。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.30–6.38 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.28–7.32 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$).

【0468】

参考例 95

2-フルオロ-3-[2-(1H-ピロール-1-イルスルホニル)チオフェン-3-イル]ピリジン

1-[(3-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニル]-1H-ピロール (450 mg)、(2-フルオロピリジン-3-イル)ボロン酸 (434 mg)、炭酸水素ナトリウム (388 mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (89 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 及び水 (5 mL) の混合溶媒に加え、アルゴン雰囲気下で 4 時間還流した。反応混合物を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:3)で精製後にヘキサンから結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (130 mg、収率 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.19–6.22 (2H, m), 6.76–6.78 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=5.1, 1.3\text{ Hz}$), 7.27–7.33 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 7.82–7.89 (1H, m), 8.29–8.33 (1H, m).

【0469】

参考例 96

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-ピロール-1-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド

2-フルオロ-3-[2-(1H-ピロール-1-イルスルホニル)チオフェン-3-イル]ピリジン (230 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -70°C に冷却し、1.6 mol/L n -ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.5 mL) を滴下して 30 分間攪拌した。同温度で N,N -ジメチルホルムアミドを加えて 30 分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:3)で精製後にヘキサングイソプロピルエーテル (1:1) から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (150 mg、収率 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.21–6.31 (2H, m), 6.70–6.82 (2H, m), 7.33–7.38 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.87–7.95 (1H, m), 8.33–8.39 (1H, m) 9.96 (1H, s).

【0470】

参考例 97

1-{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-2-イル)チオ]チオフェン-2-イル}- N -メチルメタンアミン

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-2-イル)チオ]チオフェン-2-カルバルデヒド (270 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に 40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.9 mL) およびメタノール (2 mL) を加え、混合物を室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をメタノール (3 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (222 mg) を 0°C で加えた。混合物を室温で 1 日間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た (286 mg、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.86–6.88 (1H, m), 6.96–7.01 (1H, m), 7.13–7.18 (2H, m), 7.44–7.50 (1H, m), 7.85–7.91 (1H, m), 8.12–8.15 (1H, m), 8.35–8.37 (1H, m), 1H未検出.

【0471】

参考例98

({5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド (394 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.0 mL) を加えて、室温で3日間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びメタノール (3 mL) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (22 mg) を加えた。室温で4時間撹拌した後、減圧濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (262 mg) を加えて30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (508 mg、収率99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.54 (2H, br), 6.95–6.98 (1H, m), 7.05–7.10 (2H, m), 7.16–7.25 (3H, m), 7.76–7.81 (1H, m), 8.17–8.18 (1H, m).

【0472】

参考例99

({4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(チオフェン-3-イル) チオ] チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(チオフェン-3-イル) チオ] チオフェン-2-カルバルデヒド (173 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) とメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.552 mL) を加えた。室温で18時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をメタノール (2 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (102 mg) を加え、室温で6時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物に1 mol/L塩酸を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (5 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (161 mg) を室温で加えた。1.5時間撹拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=17:3→1:1) で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (213 mg、収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.90 (3H, s), 4.49 (2H, brs), 6.87 (1H, dd, $J=5.1, 1.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.05 (1H, brs), 7.18–7.32 (2H, m), 7.81–7.95 (1H, m), 8.16–8.24 (1H, m).

【0473】

参考例100

{4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(2-メチルフラン-3-イル) チオ] チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(2-メチルフラン-3-イル) チ

オ] チオフェン-2-カルバルデヒド (279 mg) を出発原料とし、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.899 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (166 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.261 mL) を用いて参考例99と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (206 mg、収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.87 (3H, s), 4.43 (2H, brs), 6.19–6.22 (1H, m), 6.89–6.94 (1H, m), 7.19–7.32 (2H, m), 7.87–7.98 (1H, m), 8.18–8.25 (1H, m).

【0474】

参考例101

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1,3-チアゾール-2-イル)チオ]チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1,3-チアゾール-2-イル)チオ]チオフェン-2-カルバルデヒド (282 mg) を出発原料とし、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.899 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (166 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.261 mL) を用いて参考例99と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (185 mg、収率48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 7.14 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.21–7.30 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.92–8.01 (1H, m), 8.18–8.24 (1H, m).

【0475】

参考例102

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル)チオ]チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル)チオ]チオフェン-2-カルバルデヒド (216 mg) を出発原料とし、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.723 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (134 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (185 mg) を用いて参考例99と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た (237 mg、収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.89 (3H, s), 4.48 (2H, brs), 6.99 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.00–7.12 (2H, m), 7.23–7.31 (1H, m), 8.02–8.12 (1H, m), 8.17–8.23 (1H, m), 9.79 (1H, brs).

【0476】

参考例103

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]チオフェン-2-カルバルデヒド (256 mg) を出発原料とし、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.833 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (245 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.242 mL) を用いて参考例99と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (112 mg、収率32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.95 (3H, s), 4.59 (2H, brs), 6.88–6.93 (2H, m), 7.14–7.21 (2H, m), 7.70–7.79 (1H, m), 8.16–8.21 (1H, m), 8.33–8.39 (2H, m).

【0477】

参考例104

{[5-[(2-クロロピリジン-4-イル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3

10

20

30

40

50

ーイル) チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

5-[(2-クロロピリジン-4-イル) チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド (264 mg) を出発原料とし、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.772 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (143 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.237 mL) を用いて参考例99と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (317 mg、収率90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.96 (3H, s), 4.60 (2H, brs), 6.82 (1H, dd, $J=5.3$, 1.5 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 7.68-7.77 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.18-8.23 (1H, m).

10

【0478】

参考例105

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド (556 mg) を出発原料とし、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.62 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (300 mg)、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.498 mL) を用いて参考例99と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (683 mg、収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.54 (2H, brs), 7.06-7.09 (1H, m), 7.15-7.28 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J=8.3$, 2.7 Hz), 7.74-7.84 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.19-8.24 (1H, m).

20

【0479】

参考例106

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-2-イル) チオ] チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-2-イル) チオ] チオフェン-2-イル}-N-メチルメタンアミン (286 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.23 mL) を加え、混合物を室温で2日間 30 攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより表題化合物を黄色油状物として得た (332 mg、収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, brs), 2.94 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.85-6.88 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.85-7.92 (1H, m), 8.13-8.15 (1H, m), 8.35-8.37 (1H, m).

【0480】

参考例107

{[4-(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-5-(フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (257 mg)、(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル) ボロン酸 (116 mg)、炭酸ナトリウム (152 mg) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (66 mg) を1, 2-ジメトキシエタン (5 mL) 及び水 (2 mL) の混合溶媒に懸濁し、窒素雰囲気下105℃で18時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物 50

を無色アモルファスとして得た (147 mg、収率52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.56 (2H, br), 6.86 (1H, s), 7.29–7.35 (3H, m), 7.47–7.52 (3H, m), 7.58–7.62 (1H, m), 7.88–7.93 (1H, m), 10.19 (1H, s)。

【0481】

参考例108

({4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (147 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (14 mg) およびメタノール (1 mL) を加えた。1時間攪拌した後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:1→2:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (137 mg、収率93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 1.73 (1H, br t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.91 (3H, s), 4.53 (2H, br), 4.64 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.15–7.34 (4H, m), 7.44–7.50 (4H, m)。

【0482】

参考例109

メチル { [4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル

{[4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (189 mg)、1-メチル-5-(トリブチルスタンナニル)-1H-ピラゾール (247 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (51 mg) をトルエン (3 mL) に溶解し、充分脱気し、110℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:3) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:2) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (169 mg、収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.92 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.56 (2H, br), 6.19 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 7.36–7.41 (2H, m), 7.48–7.56 (4H, m)。

【0483】

参考例110

メチル { [4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル

{[4-ブロモ-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (496 mg)、1-メチル-2-(トリブチルスタンナニル)-1H-イミダゾール (619 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (129 mg) をトルエン (10 mL) に溶解し、充分脱気し、マイクロウェーブ照射下160℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (313 mg、収率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.86 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.52 (2H, br), 6.89 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.10 (1H, br s), 7.40–7.55 (3H, m), 7.66–

10

20

30

40

50

7. 70 (2H, m).

【0484】

参考例111

メチル { [4- (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } カルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-ブロモ-5- (フェニルスルホニル) -2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (285mg)、1-メチル-5- (トリブチルスチンナニル) -1H-イミダゾール (356mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (74mg) をトルエン (5mL) に溶解し、充分脱気し、マイクロウェーブ照射下 160℃ で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1: 1 → 酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (295mg、収率定量的)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 50 (9H, s), 2. 91 (3H, s), 3. 27 (3H, brs), 4. 55 (2H, br), 6. 77 (1H, brs), 6. 82 (1H, br), 7. 37-7. 43 (2H, m), 7. 49-7. 58 (4H, m).

【0485】

参考例112

メチル { [4- (2-オキソピペリジン-1-イル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } カルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-ブロモ-5- (フェニルスルホニル) -2-チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (525mg)、ピペリジン-2-オン (233mg)、炭酸セシウム (769mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (54mg) および 4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンチン (68mg) をトルエン (5mL) に懸濁し、マイクロウェーブ照射下 170℃ で 4 時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル → 酢酸エチル-メタノール = 20: 1) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1: 1 → 1: 4) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (394mg、収率 72%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 47 (9H, s), 1. 86-2. 03 (4H, m), 2. 39 (2H, t, J = 6. 0 Hz), 2. 89 (3H, s), 3. 63-3. 67 (2H, m), 4. 47 (2H, brs), 6. 71 (1H, s), 7. 47-7. 60 (3H, m), 7. 91-7. 94 (2H, m).

【0486】

参考例113

{ [4- (2-ブロモフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4- (2-ブロモフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-カルバルデヒド (246mg) をテトラヒドロフラン (3mL) およびメタノール (1mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0. 6mL) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (68mg) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、1mol/L 塩酸を加えて処理し、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (158mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応液の酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4: 1 → 2: 1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (214mg、収率 68%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 51 (9H, s), 2. 91 (3H, s), 4. 5

4 (2H, br), 6.83 (1H, brs), 7.23–7.31 (2H, m), 7.41–7.47 (3H, m), 7.64–7.68 (1H, m), 8.54–8.55 (1H, m), 8.70–8.72 (1H, m).

【0487】

参考例114

{[4-(2-シアノピリジン-3-イル)-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (305 mg)、シアン化亜鉛 (108 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (142 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁し、80℃で8時間撹拌した。室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=17:1→3:1)で精製することにより、粗表題化合物を淡黄色油状物として得た (198 mg、収率66%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.59 (2H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.12–7.15 (1H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.60–7.64 (1H, m), 7.96–7.98 (1H, m), 8.74–8.75 (1H, m).

【0488】

参考例115

{[4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-カルバルデヒド (136 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.4 mL) を加えて、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (22 mg) を加えた。室温で2時間撹拌した後、1 mol/L 塩酸を加えて処理し、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (97 mg) を加えて10分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:3)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (67 mg、収率38%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.57 (2H, br), 6.87 (1H, brs), 7.28–7.40 (2H, m), 7.62–7.66 (1H, m), 7.80–7.83 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m), 8.68–8.69 (1H, m), 8.73–8.75 (1H, m).

【0489】

参考例116

{[4-(2-シアノフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-ブロモフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (214 mg)、シアン化亜鉛 (96 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (47 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁し、140℃で30分間マイクロウェーブ照射下撹拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム

ムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝3：1→1：1）で精製することにより、粗表題化合物を無色油状物として得た（150mg、収率78％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.92 (3H, s), 4.59 (2H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.12–7.15 (1H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.36–7.43 (1H, m), 7.60–7.64 (1H, m), 7.96–7.98 (1H, m), 8.74–8.75 (1H, m).

【0490】

参考例117

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（508mg）の酢酸エチル（10mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（955mg）を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た（419mg、収率78％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, brs), 2.93 (3H, brs), 4.55 (2H, br), 6.88 (1H, s), 7.22–7.34 (2H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.58–7.65 (2H, m), 7.91 (1H, br), 8.27–8.29 (1H, m).

【0491】

参考例118

（{5-[(3-シアノフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（419mg）、シアン化亜鉛（136mg）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（89mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）に懸濁し、140℃で30分間マイクロウェーブ照射下攪拌した。室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝4：1→2：1）で精製することにより、粗表題化合物を無色油状物として得た（335mg、収率89％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.94 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 6.89 (1H, s), 7.32–7.36 (1H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 7.68–7.7.81 (3H, m), 7.89–7.7.94 (1H, m), 8.29–8.31 (1H, m).

【0492】

参考例119

（{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-ホルミルフェニル)スルホニル]チオフェン-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-シアノフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（143mg）のテトラヒドロフラン（2mL）溶液を-78℃に冷却し、1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（5.8mL）を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌した後、1mol/L塩酸を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-

10

20

30

40

50

酢酸エチル＝6：1→3：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（30mg、収率21％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.56 (2H, br), 6.88 (1H, s), 7.31–7.35 (1H, m), 7.54–7.59 (1H, s), 7.73–7.76 (1H, m), 7.93–8.04 (3H, m), 8.24–8.25 (1H, m), 9.92 (1H, s).

【0493】

参考例120

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]スルホニル}チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-ホルミルフェニル)スルホニル]チオフェン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (253mg) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (24mg) およびエタノール (1mL) を加えた。1時間攪拌した後、1mol/L塩酸を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝1：1→1：3）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（220mg、収率86％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.06 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.92 (3H, s), 4.53 (2H, br), 4.60 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.25–7.40 (3H, m), 7.47–7.60 (2H, s), 7.90–8.00 (1H, m), 8.25–8.26 (1H, m).

【0494】

参考例121

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(チオフェン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(チオフェン-3-イル)チオ]チオフェン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (210mg) の酢酸エチル (5mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (356mg) を加え、18時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム、無水硫酸ナトリウム、セライトを加え、30分攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝75：25→20：80）で精製することにより表題化合物を無色固体として得た（212mg、収率94％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.90 (1H, brs), 7.03 (1H, dd, $J=5.2, 1.2\text{Hz}$), 7.28–7.33 (2H, m), 7.63 (1H, dd, $J=3.0, 1.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 8.23–8.29 (1H, m).

【0495】

参考例122

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(2-メチルフラン-3-イル)スルホニル]チオフェン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(2-メチルフラン-3-イル)チオ]チオフェン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (206mg) 及び3-クロロ過安息香酸 (350mg) を用いて参考例121と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た（187mg、収率85％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.93 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.13 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$),

10

20

30

40

50

6. 91 (1H, s), 7. 15 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7. 23–7. 35 (1H, m), 7. 89–8. 04 (1H, m), 8. 26 (1H, d, $J=4.5$ Hz)

【0496】

参考例123

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1, 3-チアゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1, 3-チアゾール-2-イル)チオ]チオフエン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (185 mg) 及び3-クロロ過安息香酸 (314 mg) を用いて参考例121と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た (86 mg、収率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (9H, s), 2. 94 (3H, s), 4. 58 (2H, brs), 6. 97 (1H, s), 7. 27–7. 34 (1H, m), 7. 62 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7. 93 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8. 04–8. 12 (1H, m), 8. 24–8. 29 (1H, m).

【0497】

参考例124

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1H-イミダゾール-2-イル)チオ]チオフエン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (126 mg) 及び3-クロロ過安息香酸 (259 mg) を用いて参考例121と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た (121 mg、収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (9H, s), 2. 93 (3H, s), 4. 57 (2H, brs), 6. 91 (1H, brs), 7. 10 (1H, brs), 7. 19–7. 31 (2H, m), 7. 85–8. 00 (1H, m), 8. 18 (1H, dd, $J=4.9, 1.1$ Hz), 11. 53 (1H, brs).

【0498】

参考例125

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チオ]チオフエン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (40 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (18. 3 mg) およびヨードメタン (19 mg) を室温で加えた。室温で48時間した後、反応液に水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1: 1→酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た (29. 7 mg、収率72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 50 (9H, s), 2. 94 (3H, s), 3. 76 (3H, s), 4. 58 (2H, brs), 6. 92 (1H, brs), 6. 96 (1H, brs), 7. 04 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7. 22–7. 31 (1H, m), 7. 94–8. 06 (1H, m), 8. 20–8. 27 (1H, m).

【0499】

参考例126

({5-[(2-クロロピリジン-4-イル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(2-クロロピリジン-4-イル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)チオフエン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (3

10

20

30

40

50

17 mg) 及び 3-クロロ過安息香酸 (503 mg) を用いて参考例 121 と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た (296 mg、収率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.94 (3H, s), 4.58 (2H, brs), 6.94 (1H, s), 7.24–7.42 (3H, m), 7.88 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$) .

【0500】

参考例 127

{ [4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イルスルホニル)チオフエン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

({5-[(2-クロロピリジン-4-イル) スルホニル] -4-(2-フルオロピリジン-3-イル) チオフエン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (105 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.044 mL) を加え、窒素雰囲気下で 10% パラジウム-炭素 (50% 含水晶、21 mg) を加えた後、水素雰囲気下で 48 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し残留物を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 3:2 $\rightarrow$ 酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (80 mg、収率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 6.92 (1H, s), 7.29–7.35 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.85–7.96 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 8.71–8.77 (2H, m) .

20

【0501】

参考例 128

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1-オキシドピリジン-4-イル) スルホニル] チオフエン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-4-イル) チオ] チオフエン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (112 mg) 及び 3-クロロ過安息香酸 (150 mg) を用いて参考例 121 と同様の操作を行い、表題化合物を無色油状物として得た (16.7 mg、収率 13%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (9H, s), 2.94 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 6.93 (1H, s), 7.29–7.41 (3H, m), 7.86–7.96 (1H, m), 8.06–8.14 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$) .

【0502】

参考例 129

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -4-(2-フルオロピリジン-3-イル) チオフエン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

40

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -4-(2-フルオロピリジン-3-イル) チオフエン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (683 mg) 及び 3-クロロ過安息香酸 (1.08 g) を用いて参考例 121 と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た (650 mg、収率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.57 (2H, brs), 6.92 (1H, s), 7.29–7.38 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{ Hz}$), 7.87–7.97 (1H, m), 8.28–8.33 (1H, m), 8.53 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$) .

【0503】

参考例 130

{ [4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-2-イルスルホニル)

50

チオフェン-2-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(ピリジン-2-イル)チオ]チオフェン-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (326 mg) の酢酸 (4 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (384 mg) を加え、混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (231 mg、収率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.92 (1H, s), 7.22-7.28 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.73-7.82 (2H, m), 7.98-8.03 (1H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.60-8.62 (1H, m).

【0504】

参考例 131

{ジジュウテロ [4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-ジジュウテロカルバルデヒド (696 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (2.1 mL) を室温に加えた。18 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、氷冷下重水素化ホウ素ナトリウム (103 mg) および重メタノール (2 mL) を加えて、更に室温で 18 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルを加えた。二炭酸ジ-tert-ブチル (237 mg) を加え、1 時間攪拌した。反応液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (134 mg、収率 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 2.92 (3H, br), 6.90 (1H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.73-8.75 (2H, m).

【0505】

参考例 132

3-{ [2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル] チオ} プロパン酸 2-エチルヘキシル

{ [5-ブromo-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.18 g)、3-メルカプトプロパン酸 2-エチルヘキシル (965 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (134 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (173 mg)、炭酸セシウム (1.92 g) をトルエン (15 mL) 中、105 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.46 g、収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.84-0.91 (6H, m), 1.23-1.37 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.53 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.94-2.99 (5H, m), 3.89-3.96 (2H, m), 4.65-4.69 (2

10

20

30

40

50

H, m), 7.11–7.22 (2H, m), 7.35–7.50 (2H, m).

【0506】

参考例133

3- { [2- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-5-イル] チオ} プロパン酸2-エチルヘキシル

{ [5-ブロモ-4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.77g)、3-メルカプトプロパン酸2-エチルヘキシル (1.46g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (202mg)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (255mg)、炭酸セシウム (2.87g) をトルエン (20mL) 中、105℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.97g、収率83%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.84–0.89 (6H, m), 1.24–1.37 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.56 (2H, t, J=7.2Hz), 2.98–3.03 (5H, m), 3.94–3.97 (2H, m), 4.62–4.68 (2H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.91–7.97 (1H, m), 8.26 (1H, brs).

【0507】

参考例134

1- (3-ヨードベンジル) ピロリジン

ピロリジン (0.2mL) のメタノール (10mL) に3-ヨードベンズアルデヒド (565mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液を加え、混合物を室温で12時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (109mg) を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液に1mol/L塩酸を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (382mg、収率55%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76–1.82 (4H, m), 2.46–2.51 (4H, m), 3.54 (2H, s), 7.03 (1H, t, J=7.5Hz), 7.27–7.30 (1H, m), 7.55–7.58 (1H, m), 7.69–7.70 (1H, m).

【0508】

参考例135

({5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -4- (2-フルオロフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [5-ブロモ-4- (2-フルオロフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.0g)、3-ブロモチオフェノール (0.32mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (119mg)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (150mg)、N-エチルジイソプロピルアミン (0.88mL) をトルエン (15mL) 中、105℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=5:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物

として得た (645 mg、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, brs), 2.99 (3H, brs), 4.67–4.72 (2H, m), 7.04–7.48 (8H, m).

【0509】

参考例136

({4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-ホルミルフェニル) チオ] -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

3-{ [2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル] チオ} プロパン酸2-エチルヘキシル (749 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (381 mg) を0℃で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、3-ヨードベンズアルデヒド (489 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (35 mg)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (81 mg) の混合物をトルエン (10 mL) 中、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (676 mg、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, brs), 3.00 (3H, brs), 4.69 (2H, brs), 7.10–7.20 (3H, m), 7.34–7.50 (3H, m), 7.65–7.68 (2H, m), 9.90 (1H, s).

【0510】

参考例137

{ [5-{ [3-(ジメトキシメチル) フェニル] チオ} -4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-ホルミルフェニル) チオ] -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (665 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に塩化ルテニウム (III) (3.7 mg) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (617 mg、収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, brs), 2.98 (3H, brs), 3.72 (6H, s), 4.60–4.70 (2H, m), 5.30 (1H, s), 7.10–7.28 (5H, m), 7.31–7.40 (2H, m), 7.44–7.49 (1H, m).

【0511】

参考例138

{ [4-(2-フルオロフェニル)-5-{ [3-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] チオ} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

3-{ [2-{ [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル] チオ} プロパン酸2-エチルヘキシル (696 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (177 mg) を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、1-(3-ヨードベンジル) ピロリジン (379 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (60 mg)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (75 mg) の混合物をトルエン (10 mL) 中、1

10

20

30

40

50

0 5℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（569mg、収率86%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, brs), 1.74-1.81 (4H, m), 2.42-2.47 (4H, m), 2.98 (3H, brs), 3.53 (2H, s), 4.65-4.71 (2H, m), 7.03-7.21 (6H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m).

【0512】

10

参考例139

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

3-{[2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]チオ}プロパン酸2-エチルヘキシル(1.28g)のエタノール(15mL)溶液にナトリウムエトキシド(328mg)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2-クロロ-5-ヨードピリジン(606mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(110mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(139mg)の混合物をトルエン(15mL)中、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(968mg、収率87%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, brs), 2.99 (3H, s), 4.67-4.70 (2H, m), 7.12-7.25 (3H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 8.17-8.18 (1H, m).

【0513】

参考例140

30

（{4-(2-フルオロフェニル)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオ]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

3-{[2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]チオ}プロパン酸2-エチルヘキシル(356mg)のエタノール(4mL)溶液にナトリウムエトキシド(89mg)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、4-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール(155mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(32mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(39mg)の混合物をトルエン(5mL)中、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(208mg、収率27%)。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (9H, brs), 2.94 (3H, brs), 3.85 (3H, s), 4.58-4.62 (2H, m), 7.15-7.26 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.48-7.53 (1H, m).

【0514】

参考例141

50

({ 5 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

{ [5 - ブロモ - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert - ブチル (236 mg) 、 3 , 4 - ジメトキシチオフェノール (152 mg) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (17 mg) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (21 mg) 、 N - エチルジイソプロピルアミン (0.20 mL) をトルエン (6 mL) 中、マイクロウェーブ照射下 110 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (223 mg 、 収率 77 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 - 1.47 (9H , m) , 2.96 (3H , brs) , 3.80 (3H , s) , 3.85 (3H , s) , 4.63 (2H , brd , J = 14.7 Hz) , 6.75 - 6.81 (2H , m) , 6.88 - 6.91 (1H , m) , 6.88 - 6.91 (1H , m) , 7.25 - 7.29 (1H , m) , 7.90 - 7.97 (1H , m) , 8.26 - 7.28 (1H , m) 。

【 0515 】

参考例 142

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

3 - { [2 - { [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] チオ } プロパン酸 2 - エチルヘキシル (1.97 g) のエタノール (20 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (500 mg) を 0 °C で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン (970 mg) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (169 mg) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (214 mg) の混合物をトルエン (20 mL) 中、80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.45 g 、 収率 85 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (9H , brs) , 2.99 (3H , s) , 4.69 (2H , brs) , 7.20 - 7.31 (2H , m) , 7.43 - 7.47 (1H , m) , 7.89 - 7.96 (1H , m) , 8.19 - 8.20 (1H , m) , 8.18 - 8.19 (1H , m) 。

【 0516 】

参考例 143

({ 5 - [(2 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

3 - { [2 - { [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル } - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル] チオ } プロパン酸 2 - エチルヘキシル (1.01 g) のエタノール (15 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (287 mg) を 0 °C で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン (499 mg) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (86 mg) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビ

10

20

30

40

50

ス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（108 mg）の混合物をトルエン（15 mL）中、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（687 mg、収率79%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, brs), 3.04 (3H, brs), 4.70–4.76 (2H, m), 6.87–6.89 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.25–7.29 (1H, m), 7.87–7.93 (1H, m), 8.16–8.18 (1H, m), 8.26–8.28 (1H, m).

10

【0517】

参考例144

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（835 mg）の酢酸（10 mL）溶液に、3-クロロ過安息香酸（1.76 g）を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（424 mg、収率48%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49–1.52 (9H, m), 3.01 (3H, s), 4.65–4.70 (2H, m), 7.03–7.09 (1H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.37–7.54 (3H, m), 7.58–7.60 (1H, m), 7.64–7.66 (1H, m).

【0518】

参考例145

{[4-(2-フルオロフェニル)-5-{[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]スルホニル}]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

30

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（124 mg）、2-ピロリドン（0.02 mL）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（5.3 mg）、9,9-ジメチル-4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（6.8 mg）、炭酸セシウム（152 mg）をトルエン（2 mL）中、マイクローウェーブ照射下120℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（84 mg、収率67%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, brs), 2.12–2.20 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.68 (2H, brs), 7.01–7.07 (1H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 7.32–7.45 (4H, m), 7.52 (1H, brs), 8.19–8.22 (1H, m).

【0519】

参考例146

（{4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-ピロリジン-1-イル)フェニル]スル

50

ホニル] - 1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

塩化アルミニウム (106 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 懸濁液に、水素化リチウムアルミニウム (31 mg) を 0℃ でゆっくりと加え、同温度で 15 分間攪拌した。得られた混合物に { [4-(2-フルオロフェニル)-5-{ [3-(2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (209 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を 0℃ で滴下し、得られた混合物を同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (177 mg、収率 87%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47-1.51 (9H, m), 1.98-2.02 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.16-3.21 (4H, m), 4.62-4.68 (2H, m), 6.62-6.65 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.40-7.41 (2H, m)。

【0520】

参考例 147

{ [4-(2-フルオロフェニル)-5-{ [3-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [5-{ [3-(ジメトキシメチル) フェニル] チオ} -4-(2-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (600 mg) の酢酸 (10 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (1.18 g) を加え、混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.37 g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物 (1.09 g)、ピロリジン (0.6 mL) を加え、混合物を 10 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (439 mg、収率 66%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, brs), 1.83-1.99 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.62 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.69 (2H, brs), 7.04 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.70-7.73 (2H, m)。

【0521】

参考例 148

{ [4-(2-フルオロフェニル)-5-{ [3-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [4-(2-フルオロフェニル)-5-{ [3-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] チオ} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (490 mg) のアセトニトリル (8 mL) および水 (8 mL) の混合溶媒の懸濁液に過炭酸ナトリウム (1.08 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に

チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（127mg、収率25%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48–1.52 (9H, m), 1.75–1.83 (4H, m), 2.41–2.46 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.54 (2H, s), 4.65–4.70 (2H, m), 6.99–7.05 (1H, m), 7.18–7.33 (2H, m), 7.39–7.46 (3H, m), 7.52–7.60 (2H, m).

【0522】

参考例149

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（902mg）の酢酸（10mL）溶液に、3-クロロ過安息香酸（1.65g）を加え、混合物を室温で14時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（681mg、収率70%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, brs), 3.01 (3H, s), 4.70 (2H, brs), 7.06–7.12 (1H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.33–7.36 (1H, m), 7.39–7.50 (2H, m), 7.75–7.82 (1H, m), 8.49–8.50 (1H, m).

【0523】

参考例150

{[4-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-4-(2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（590mg）のエタノール（20mL）およびテトラヒドロフラン（5mL）の混合溶媒の溶液に10%パラジウム-炭素（50%含水品、220mg）を加え、混合物を水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝3：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（188mg、収率34%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.52 (9H, brs), 3.01 (3H, s), 4.65–4.70 (2H, m), 7.05–7.08 (1H, m), 7.25–7.30 (1H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.39–7.48 (2H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.74–8.76 (2H, m).

【0524】

参考例151

（{4-(2-フルオロフェニル)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

20

30

40

50

({ 4 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) チオ] - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (2 0 3 m g) の酢酸 (5 m L) 溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (4 5 0 m g) を加え、混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1 8 1 m g 、収率 8 3 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 5 1 (9 H , b r s) , 3 . 0 0 (3 H , s) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 4 . 6 0 - 4 . 6 9 (2 H , m) , 7 . 0 8 - 7 . 1 4 (1 H , m) , 7 . 2 3 - 7 . 2 7 (2 H , m) , 7 . 4 3 - 7 . 5 1 (3 H , m) .

【 0 5 2 5 】

参考例 1 5 2

({ 5 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルホニル] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 5 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) チオ] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (2 1 9 m g) の酢酸 (4 m L) 溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (5 0 0 m g) を加え、混合物を室温で 1 0 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (2 0 4 m g 、収率 8 9 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 4 7 - 1 . 5 0 (9 H , m) , 2 . 9 9 (3 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 4 . 6 6 (2 H , b r s) , 6 . 8 3 - 7 . 8 6 (1 H , m) , 7 . 0 6 (1 H , d , J = 2 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 2 6 - 7 . 3 4 (2 H , m) , 7 . 9 5 - 8 . 0 0 (1 H , m) , 8 . 3 1 - 8 . 3 2 (1 H , m) .

【 0 5 2 6 】

参考例 1 5 3

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (1 . 4 3 g) の酢酸 (2 0 m L) 溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (2 . 9 3 g) を加えた。混合物を室温で 1 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色固体として得た (1 . 1 5 g 、収率 7 5 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1 . 5 1 (9 H , b r s) , 3 . 0 1 (3 H , s) , 4 . 6 9 (2 H , b r s) , 7 . 3 3 - 7 . 3 7 (1 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 4 4 (1 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 8 9 (1 H , m) , 7 . 9 2 - 7 . 9 8 (1 H , m) , 8 . 3 5 - 8 . 3 7 (1 H , m) , 8 . 6 6 - 8 . 7 0 (1 H , m) .

【 0 5 2 7 】

参考例 1 5 4

{ [4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) スルホニル]

10

20

30

40

50

ー1, 3-チアゾール-2-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (469 mg) とトリエチルアミン (0.15 mL) のエタノール (10 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合溶媒の溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水晶、153 mg) を加えた。混合物を水素雰囲気下室温で2時間攪拌した後、不溶物をろ過した。ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (371 mg、収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, br s), 3.01 (3H, s), 4.69 (2H, br s), 7.24-7.42 (2H, m), 7.89-7.99 (2H, m), 8.34-8.35 (1H, m), 8.79-8.81 (1H, m), 8.87-8.88 (1H, m)。

【0528】

参考例155

({5-[(2-クロロピリジン-4-イル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(2-クロロピリジン-4-イル)チオ]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (646 mg) の酢酸 (10 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (1.34 g) を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (312 mg、収率45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, br s), 3.03 (3H, s), 4.70 (2H, br s), 7.34-7.38 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.90-7.96 (1H, m), 8.37-8.39 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m)。

【0529】

参考例156

5-(2-フルオロフェニル)フラン-2-カルバルデヒド

5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド (15.0 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (9.9 g) および2-フルオロフェニルボロン酸 (18.0 g) のトルエン (196 mL) およびエタノール (49 mL) の混合溶媒中の混合物に炭酸ナトリウム (24.9 g) の水 (98 mL) 溶液を室温に加えた。混合物を窒素雰囲気下、10時間還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=20:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (14.0 g、収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.04 (1H, t, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.18 (1H, ddd, $J=11.2, 8.4, 1.2\text{ Hz}$), 7.24-7.35 (1H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.03 (1H, td, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$), 9.69 (1H, s)。

【0530】

参考例157

10

20

30

40

50

5-(2-メチルフェニル)フラン-2-カルバルデヒド

5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド (15.0 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (9.9 g) および 2-メチルフェニルボロン酸 (17.5 g) のトルエン (196 mL) および エタノール (49 mL) の混合溶媒中の混合物に炭酸ナトリウム (24.9 g) の水 (98 mL) 溶液を室温に加えた。混合物を窒素雰囲気下、6 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=20:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (13.8 g、収率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 9.68 (1H, s).

【0531】

参考例 158

4-ブロモ-5-(2-フルオロフェニル)フラン-2-カルバルデヒド

5-(2-フルオロフェニル)フラン-2-カルバルデヒド (4.00 g) のクロロホルム (42 mL) 溶液に臭素 (1.08 mL) を室温に加えた。3 日間、12 時間ごとに臭素 (0.54 mL) を 5 回加えた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=20:1→10:1)で精製することにより、表題化合物を黄色固体として得た (3.80 g、収率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.20-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.47-7.52 (1H, m), 7.74 (1H, td, $J=7.6, 1.6$ Hz), 9.68 (1H, s).

【0532】

参考例 159

4-ブロモ-5-(2-メチルフェニル)フラン-2-カルバルデヒド

5-(2-メチルフェニル)フラン-2-カルバルデヒド (13.8 g) のアセトニトリル (106 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (14.5 g) を室温に加えた。反応混合物を 20 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=20:1→10:1)で精製することにより、表題化合物を黄色固体として得た (15.2 g、収率 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 7.27-7.30 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.65 (1H, s).

【0533】

参考例 160

5-(2-フルオロフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(2-フルオロフェニル)フラン-2-カルバルデヒド (3.80 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (35.5 mL) 溶液にチオフェノール (1.45 mL)、炭酸カリウム (3.90 g) および銅粉末 (0.897 g) を室温に加え、混合物を窒素雰囲気下、100℃で 30 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (0.700 g、収率 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.18-7.32 (8H, m), 7.43-7.49

10

20

30

40

50

(1H, m), 7.72 (1H, td, J=7.6, 2.0 Hz), 9.67 (1H, s).

【0534】

参考例161

5-(2-メチルフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-カルバルデヒド

4-ブロモ-5-(2-メチルフェニル)フラン-2-カルバルデヒド (8.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (76 mL) 溶液にチオフェノール (4.65 mL)、炭酸カリウム (8.34 g) および銅粉末 (1.92 g) を室温に加え、混合物を窒素雰囲気下、100℃で25時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (2.20 g、収率25%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.41 (3H, s), 7.24-7.33 (8H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.65 (1H, s).

【0535】

参考例162

{[5-(2-フルオロフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

5-(2-フルオロフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-カルバルデヒド (320 mg) をテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (3 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.1 mL) を加えて、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (61 mg) を加えた。室温で30分間撹拌した後、1 mol/L塩酸を加えて処理し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応液を塩基性にした。二炭酸ジ-tert-ブチル (280 mg) を加えて30分間撹拌した後、減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (343 mg、収率78%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.94 (3H, br), 4.40 (2H, br), 6.25 (1H, br), 7.10-7.36 (8H, m), 7.53-7.63 (1H, m).

【0536】

参考例163

メチル {[5-(2-メチルフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル

5-(2-メチルフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-カルバルデヒド (310 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.1 mL) を加えて、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (61 mg) を加えた。室温で30分間撹拌した後、1 mol/L塩酸を加えて処理し、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (280 mg) を加えて1時間撹拌した。反応液の酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1) で精製することにより、粗表題化合物を淡黄色油状物として得た (345 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, br s), 2.34 (3H, s), 2

10

20

30

40

50

. 93 (3H, br), 4.42 (2H, br), 6.29 (1H, br), 7.10-7.27 (8H, m), 7.37-7.39 (1H, m).

【0537】

参考例164

{[5-(2-フルオロフェニル)-4-(フェニルスルホニル)フラン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-(2-フルオロフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (343mg) の酢酸エチル (3mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (795mg) を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (326mg、収率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, brs), 2.90 (3H, brs), 4.35 (2H, br), 6.59 (1H, br), 7.01-7.13 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.39-7.62 (5H, m), 7.74-7.78 (2H, m).

【0538】

参考例165

メチル {[5-(2-メチルフェニル)-4-(フェニルスルホニル)フラン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル

粗メチル {[5-(2-メチルフェニル)-4-(フェニルチオ)フラン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (345mg) の酢酸エチル (10mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (806mg) を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 4:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (284mg、2工程収率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, brs), 1.89 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.37 (2H, br), 6.67 (1H, br), 7.14-7.17 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m), 7.45-7.57 (3H, m).

【0539】

参考例166

1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-N-メチルメタンアミン

4-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (5.1g) のテトラヒドロフラン (30mL) およびメタノール (30mL) の混合溶媒の溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (27mL) を0℃で加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をメタノール (50mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (6.9g) を0℃で加えた。混合物を室温で6時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を黄色油状物として得た (5.4g、収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.83-6.84 (1H, m), 7.10-7.11 (1H, m), 1H未検出。

【0540】

参考例167

[(4-ブロモチオフェン-2-イル)メチル]メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- (4-ブロモチオフェン-2-イル) -N-メチルメタンアミン (8.46) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (9.8 mL) を 0℃ で加え、混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1) で精製することにより表題化合物を黄色油状物として得た (10.3 g、収率 81%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.85 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 6.83 (1H, s), 7.11-7.12 (1H, s).

【0541】

10

参考例 168

3- [(5- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} チオフェン-3-イル) チオ] プロパン酸 2-エチルヘキシル

[(4-ブロモチオフェン-2-イル) メチル] メチルカルバミン酸 tert-ブチル (3.0 g)、3-メルカプトプロパン酸 2-エチルヘキシル (2.4 mL)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (363 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (460 mg)、N-エチルジイソプロピルアミン (3.4 mL) の混合物をトルエン (30 mL) 中、105℃ で 7 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 8:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (4.3 g、収率 96%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86-0.91 (6H, m), 1.23-1.37 (9H, m), 1.49 (9H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.85 (3H, brs), 3.05 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.99-4.02 (2H, m), 4.47 (2H, brs), 6.85 (1H, brs), 7.09-7.10 (1H, m).

【0542】

参考例 169

30

メチル ({ [4- (ピリジン-3-イル) チオ] チオフェン-2-イル} メチル) カルバミン酸 tert-ブチル

3- [(5- { [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} チオフェン-3-イル) チオ] プロパン酸 2-エチルヘキシル (2.0 g) のエタノール (25 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (618 mg) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、3-ヨードピリジン (970 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (166 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (210 mg) の混合物をトルエン (25 mL) 中、80℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.2 g、収率 81%)。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.85 (3H, s), 4.48 (2H, brs), 6.84 (1H, brs), 7.14-7.19 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m), 8.45 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0543】

参考例 170

({5-ブロモ-4- [(ピリジン-3-イル) チオ] チオフェン-2-イル} メチル)

50

メチルカルバミン酸 tert-ブチル

メチル ({ 4 - [(ピリジン-3-イル) チオ] チオフェン-2-イル } メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (1. 2 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (1. 3 g) を 0 °C で加え、混合物を室温で 5 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより表題化合物を淡黄色固体として得た (1. 0 g、収率 68 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9H, s), 2. 84 (3H, s), 4. 40 (2H, brs), 6. 71 (1H, brs), 7. 17-7. 21 (1H, m), 7. 47-7. 51 (1H, m), 8. 41-8. 43 (1H, m), 8. 46 (1H, d, J = 1. 5 Hz) .

【 0 5 4 4 】

参考例 171

{ [5-ブロモ-4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({ 5-ブロモ-4- [(ピリジン-3-イル) チオ] チオフェン-2-イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (814 mg) のアセトニトリル (8 mL) および水 (8 mL) の混合溶媒の懸濁液に過炭酸ナトリウム (4. 02 g) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物を無色固体として得た (593 mg、収率 68 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9H, s), 2. 86 (3H, s), 4. 42 (2H, s), 7. 29 (1H, s), 7. 46-7. 50 (1H, m), 8. 27-8. 31 (1H, m), 8. 82-8. 84 (1H, m), 9. 19-9. 20 (1H, m) .

【 0 5 4 5 】

参考例 172

{ [5- (2-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [5-ブロモ-4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル (153 mg)、2-フルオロフェニル硼酸 (63 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (41 mg) および炭酸ナトリウム (75 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) および水 (1. 5 mL) の混合溶媒の懸濁液を 105 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (145 mg、収率 92 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 47 (9H, s), 2. 92 (3H, s), 4. 51 (2H, brs), 7. 03 (1H, t, J = 8. 4 Hz), 7. 17-7. 22 (1H, m), 7. 28-7. 36 (3H, m), 7. 41-7. 47 (2H, m), 7. 80-7. 84 (1H, m), 8. 70-8. 73 (1H, m) .

【 0 5 4 6 】

参考例 173

{ [5- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{ [5-ブロモ-4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert-ブチル

ル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (257 mg)、2-フルオロ-3-ピリジンボロン酸 (123 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (66 mg) および炭酸ナトリウム (133 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) および水 (2 mL) の混合溶媒の懸濁液を 105℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (148 mg、収率 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.91 (3H, s), 4.52 (2H, s), 7.25–7.39 (3H, m), 7.86–7.89 (2H, m), 8.30–8.32 (1H, m), 8.75–8.78 (1H, m), 8.84 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$) .

【0547】

参考例 174

{[5-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[5-ブロモ-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (168 mg)、2-クロロ-3-ピリジンボロン酸 (90 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (44 mg) および炭酸ナトリウム (80 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) および水 (1.5 mL) の混合溶媒の懸濁液を 105℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (82 mg、収率 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.93 (3H, s), 4.54 (2H, br s), 7.31–7.39 (2H, m), 7.42 (1H, t, $J = 0.9\text{ Hz}$), 7.72–7.76 (1H, m), 7.81–7.84 (1H, m), 8.48–8.50 (1H, m), 8.75–8.77 (2H, m) .

【0548】

参考例 175

[2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール

2, 3-ジフルオロベンズアミジン 塩酸塩 (3.0 g)、ジヒドロキシアセトンダイマー (2.81 g)、塩化アンモニウム (4.17 g) 及び 25% アンモニア水 (30 mL) の混合物を 85℃ で 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、生成した不溶物をろ取することにより表題化合物を淡褐色結晶として得た (2.0 g、収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.35–4.53 (2H, m), 4.83–5.13 (1H, m), 6.91–7.18 (1H, m), 7.21–7.33 (1H, m), 7.34–7.49 (1H, m), 7.75 (1H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 12.03–12.43 (1H, m) .

【0549】

参考例 176

2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

[2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール (1.80 g) のテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液に二酸化マンガン (7.50 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過後、減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物をろ取することにより表題化合物を淡黄色結晶として得た (1.62 g、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.31–7.42 (1H, m), 7.51–7. .

10

20

30

40

50

6.0 (1H, m), 7.76–7.84 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.83 (1H, s), 13.30 (1H, brs).

【0550】

参考例 177

2-(2-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (191 mg) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に室温で水素化ナトリウム (60%油性、81 mg) を加えて10分間攪拌した。塩化ベンゼンスルホニル (270 mg) を加えて1時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (310 mg、収率93%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.17–7.34 (2H, m), 7.42–7.58 (5H, m), 7.63–7.73 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.94 (1H, s).

【0551】

参考例 178

2-(2-フルオロフェニル)-1-(チオフェン-3-イルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (200 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に室温で水素化ナトリウム (60%油性、210 mg) を加えて10分間攪拌した。15-クラウン-5 (1.16 g) を滴下して1分間攪拌した後、塩化チオフェン-3-イルスルホニル (576 mg) を加えて更に1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→2:3) で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (280 mg、収率79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07–7.16 (2H, m), 7.20–7.28 (1H, m), 7.30–7.38 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J=5.1, 3.2 Hz), 7.47–7.59 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=3.2, 1.3 Hz), 8.28 (1H, s), 9.95 (1H, s).

【0552】

参考例 179

2-(2-フルオロフェニル)-1-[(5-メチルチオフェン-2-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (191 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に室温で水素化ナトリウム (60%油性、81 mg) を加えて15分間攪拌した。15-クラウン-5 (449 mg) を滴下して1分間攪拌後、塩化5-メチルチオフェン-2-イルスルホニル (297 mg) を加えて更に1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:3→1:1) で精製することにより表題化合物を淡褐色油状物として得た (340 mg、収率97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (3H, d, J=0.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J=4.0, 1.0 Hz), 7.10–7.18 (2H, m), 7.21–7.28 (1H, m), 7.39 (1H, td, J=7.4, 1.9 Hz), 7.50–7.58 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.94 (1H, s).

【0553】

10

20

30

40

50

参考例 180

2-(2-フルオロフェニル)-1-(フラン-3-イルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (200 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に室温で水素化ナトリウム (60%油性、84 mg) を加えて10分間攪拌した。15-クラウン-5 (464 mg) を滴下して1分間攪拌した後、塩化フラン-3-スルホニル (576 mg) を加えて更に30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより表題化合物を無色固形物として得た (290 mg、収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.47 (1H, dd, $J=2.1, 1.0\text{ Hz}$), 7.11-7.19 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.50 (1H, t, $J=1.7\text{ Hz}$), 7.52-7.60 (1H, m), 7.63 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 9.96 (1H, s)。

【0554】

参考例 181

2-(2-フルオロフェニル)-1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (191 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に室温で水素化ナトリウム (60%油性、81 mg) を加えて15分間攪拌した。15-クラウン-5 (450 mg) を滴下して1分間攪拌した後、塩化1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホニル (576 mg) を加えて更に30分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (330 mg、収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 6.40 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.05-7.12 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.48-7.58 (1H, m), 8.32 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

【0555】

参考例 182

2-(2-フルオロフェニル)-1-[(3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (191 mg) のジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に室温で炭酸カリウム (700 mg) を加え、塩化3-メチルピペリジン-1-スルホニル (1.0 g) を滴下して24時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た (140 mg、収率40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.42-1.80 (5H, m), 2.14 (1H, t, $J=11.4\text{ Hz}$), 2.47 (1H, td, $J=12.0, 2.8\text{ Hz}$), 3.29-3.51 (2H, m), 7.09-7.33 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 8.08 (1H, s), 9.96 (1H, s)。

【0556】

参考例 183

10

20

30

40

50

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-[(5-メチルチオフェン-2-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(209mg)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に室温下で水素化ナトリウム(60%油性、81mg)を加えて5分間攪拌した。15-クラウン-5(449mg)を滴下して1分間攪拌後、塩化5-メチルチオフェン-2-スルホニル(297mg)を加えて更に1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:3→1:1)で精製することにより表題化合物を淡褐色油状物として得た(200mg、収率97%)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.12-7.29 (3H, m), 7.32-7.44 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.94 (1H, s).

【0557】

参考例184

(2,3-ジフルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩

亜硝酸ナトリウム(27.8g)の水(100mL)溶液に2,3-ジフルオロアニリン(40g)の濃塩酸(620mL)溶液を -20°C で滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、塩化スズ(II)(117g)の濃塩酸(200mL)溶液を -20°C で滴下して加えた。 0°C で2時間攪拌した後、生じた固体をろ過し、水およびヘキサンで洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物を白色固体として得た(32.6g、収率73%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.96-7.19 (3H, m), 8.70 (1H, br s), 10.66 (3H, br s).

【0558】

参考例185

(2-フルオロ-3-メチルフェニル)ヒドラジン

亜硝酸ナトリウム(28.7g)の水(100mL)溶液に2-フルオロ-3-メチルアニリン(40g)の濃塩酸(640mL)溶液を -20°C で滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、塩化スズ(II)(121g)の濃塩酸(200mL)溶液を -20°C で滴下して加えた。 0°C で2時間攪拌した後、生じた固体をろ過し、水およびヘキサンで洗浄した。得られた固体を水(500mL)に溶解し、pHが12になるまで2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮することで、表題化合物を白色固体として得た(28.4g、収率63%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 3.54 (2H, br s), 5.30 (1H, br s), 6.59-6.63 (1H, m), 6.89 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 6.94-6.99 (1H, m).

【0559】

40

参考例186

(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ヒドラジン

亜硝酸ナトリウム(28.7g)の水(100mL)溶液に2-フルオロ-4-メチルアニリン(40g)の濃塩酸(640mL)溶液を -20°C で滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、塩化スズ(II)(121g)の濃塩酸(200mL)溶液を -20°C で滴下して加えた。 0°C で2時間攪拌した後、生じた固体をろ過し、水およびヘキサンで洗浄した。得られた固体を水(500mL)に溶解し、pHが12になるまで2mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮することで、表題化合物を白色固体として得た(28.4g、収率63%)。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 3.53 (2H, brs), 5.35 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, $J=12.4$, 1.2 Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.96 (1H, t, $J=8.4$ Hz).

【0560】

参考例187

(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ヒドラジン

亜硝酸ナトリウム (14.3 g) の水 (60 mL) 溶液に 2-フルオロ-5-メチルアニリン (20 g) の濃塩酸 (320 mL) 溶液を -20°C で滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、塩化スズ (II) (60.6 g) の濃塩酸 (100 mL) 溶液を -20°C で滴下して加えた。 0°C で1時間攪拌した後、生じた固体をろ過し、水およびヘキサンで洗浄した。得られた固体を 6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮することで、表題化合物を黄色油状物として得た (13.4 g, 収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 3.45 (2H, brs), 6.50–6.54 (2H, m), 6.82–6.90 (2H, m), 1H 未検出。

【0561】

参考例188

(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ヒドラジン 塩酸塩

亜硝酸ナトリウム (1.2 g) の水 (10 mL) 溶液に 3-フルオロ-2-メチルアニリン (2.0 g) の 6 mol/L 塩酸 (10 mL) 溶液を反応温度が 8°C を超えないように氷冷下で徐々に滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、塩化スズ (II) (6.06 g) の 6 mol/L 塩酸 (9 mL) 溶液を氷冷下で徐々に滴下し、 0°C で1時間攪拌した。反応混合物にセライトと 8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、1時間攪拌した。沈殿物をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 $\rightarrow$ 4:1) で精製することにより、表題化合物を褐色固体として得た (1.32 g, 収率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.02 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 6.54 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.03–7.20 (1H, m) 3H 未検出。

【0562】

参考例189

(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩

亜硝酸ナトリウム (3.1 g) の水 (10 mL) 溶液に 2-クロロ-3-フルオロアニリン (5.0 g) の濃塩酸 (70 mL) 溶液を -20°C で滴下して加えた。同温度で1時間半攪拌した後、塩化スズ (II) (13 g) の濃塩酸 (20 mL) 溶液を -20°C で滴下して加えた。 0°C で1時間攪拌した後、反応混合物をろ過し、得られた固体を水およびヘキサンで洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物を黄色粉末として得た (4.3 g, 収率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.91–7.02 (2H, m), 7.32–7.40 (1H, m), 8.35 (1H, brs), 10.23 (2H, brs), 1H 未検出。

【0563】

参考例190

2-フルオロ-3-ヒドラジノピリジン

亜硝酸ナトリウム (48.0 g) の水 (100 mL) 溶液に 2-フルオロピリジン-3-アミン (60 g) の濃塩酸 (892 mL) 溶液を -20°C で滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、塩化スズ (II) (203 g) の濃塩酸 (200 mL) 溶液を -20°C で滴下して加えた。 0°C で1時間攪拌した後、生じた固体をろ過し、水およびヘキサン

10

20

30

40

50

で洗浄した。得られた固体を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、ジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮することで、表題化合物を黄色油状物として得た (30.0 g, 収率44%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.96 (1H, brs), 7.09–7.13 (1H, m), 7.30–7.32 (1H, m), 7.42–7.47 (1H, m), 2H 未検出。

【0564】

参考例191

カリウム (1Z)-1-シアノ-3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-2-オレート

10

シュウ酸ジエチル (50 g) のアセトニトリル (342 mL) 溶液に室温でカリウム *tert*-ブトキシド (38.4 g) を加えた。同温度で1時間攪拌した後、反応液をろ過し、アセトニトリルで洗浄することで、表題化合物を黄色固体として得た (35.0 g, 収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.0 \text{ Hz}$), 4.01 (2H, q, $J=7.0 \text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J=2.8 \text{ Hz}$)。

【0565】

参考例192

1-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

20

2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (1.62 g) のエタノール (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.76 g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (1.7 g) を室温で加えた。加熱還流下、4時間攪拌した後、反応液を冷却後、 1 mol/L 塩酸水溶液 (70 mL) 及び水 (70 mL) を加えて1時間攪拌した。析出物をろ過し、水で洗浄後、減圧下乾燥させることにより、表題化合物を無色固体として得た (2.11 g, 収率84%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.24–1.31 (3H, m), 4.21–4.31 (2H, m), 5.92 (1H, s), 7.32–7.40 (1H, m), 7.41–7.50 (1H, m), 7.50–7.60 (2H, m), 11.94 (1H, s)。

【0566】

30

参考例193

5-ブromo-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル
1-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2 g) とオキシ臭化リン (6.88 g) を混合し、アルゴン雰囲気下、 110°C で2時間攪拌した後、反応液を室温付近まで冷却した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、氷水を注意深く加えた。反応液に炭酸水素ナトリウムを加え塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 $\rightarrow$ 2:3) で精製することにより表題化合物を白色粉末として得た (466 mg, 収率19%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2 \text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2 \text{ Hz}$), 7.02 (1H, s), 7.22–7.33 (2H, m), 7.44–7.56 (2H, m)。

【0567】

参考例194

5-ヒドロキシ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

2-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (25.3 g)、ブター-2-イン二酸ジエチル (27.2 g) および炭酸カリウム (44.26 g) の混合物をエタノール (300 mL) 中、 90°C で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後 6 mol/L 塩酸を加

50

え酸性とした後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を橙色固体として得た（25.8 g、収率66%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.07 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.91 (1H, s), 7.26–7.43 (4H, m), 11.64 (1H, br s)。

【0568】

参考例195

5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 2-メチルフェニルヒドラジン (23.2 g) の水 (450 mL) 溶液に濃硫酸 (10 mL) を室温に加え、更にカリウム (1Z)-1-シアノ-3-エトキシ-3-オキソプロパー-1-エン-2-オラート (34 g) のクロロホルム (450 mL) 溶液を加えた。室温で18時間攪拌した後、有機層を分離し、水層をジクロロメタン (300 mL) で抽出した。先の有機層と合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物をエタノール (450 mL) に溶解し、18時間還流した。室温まで冷却した後、トリエチルアミン (79 mL) を加え、更に1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を黄色固体として得た (28.3 g、収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.14 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.13 (1H, s), 7.28–7.41 (4H, m)。

【0569】

参考例196

5-アミノ-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2,6-ジフルオロフェニル)フェニルヒドラジン (33.7 g) の水 (1.17 L) 溶液に濃硫酸 (12.5 mL) を室温に加え、更にカリウム (1Z)-1-シアノ-3-エトキシ-3-オキソプロパー-1-エン-2-オラート (41.9 g) のクロロホルム (1.17 L) 溶液を加えた。室温で18時間攪拌した後、有機層を分離し、水層をジクロロメタン (300 mL) で抽出した。先の有機層と合わせた抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物をエタノール (700 mL) に溶解し、18時間還流した。室温まで冷却した後、トリエチルアミン (98 mL) を加え、更に1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で再結晶することで、表題化合物を黄色固体として得た (37.0 g、収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.74 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.20 (1H, s), 7.10 (2H, dd, $J=8.4, 7.2\text{ Hz}$), 7.43–7.51 (1H, m)。

【0570】

参考例197

5-ヨード-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 5-アミノ-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.0 g) を水 (50 mL) に懸濁し、0℃で濃硫酸 (50 mL) およびヨウ化カリウム (1.6 g) を加えた。さらに反応液に亜硝酸ナトリウム (675 mg) の水 (20 mL) 溶液を滴下して加えた。同温度で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した

。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝15：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（816mg、収率28%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.04 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.24–7.27 (1H, m), 7.29–7.34 (2H, s), 7.42 (1H, td, $J=7.4, 1.6\text{ Hz}$) .

【0571】

参考例198

1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 10

5-アミノ-1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (10.0g) を水 (200mL) に懸濁し、0℃で濃硫酸 (200mL) およびヨウ化カリウム (7.45g) を加えた。さらに反応液に亜硝酸ナトリウム (3.10mg) の水 (50mL) 溶液を滴下して加えた。同温度で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝15：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (2.20g、収率16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.10 (2H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.48–7.46 (1H, m) . 20

【0572】

参考例199

5-ヒドロキシ-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 (10g)、ブター-2-イン二酸ジエチル (9.5g) および炭酸カリウム (15.5g) の混合物をエタノール (200mL) 中、90℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後6mol/L塩酸を加え酸性とした後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を燈色固体として得た (9.6g、収率64%)。 30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.90 (1H, s), 7.47–7.66 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 11.82 (1H, br s) .

【0573】

参考例200

1-(2, 3-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 40

(2, 3-ジフルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (32.6g) のエタノール (452mL) 溶液に炭酸カリウム (62.5g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (38.5g) を加えた。18時間還流した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に2mol/L塩酸を加えて処理し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を淡黄色固体として得た (26.0g、収率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.96 (1H, s), 7.36–7.45 (2H, m), 7.59–7.66 (1H, m), 12.2 (1H, s) .

【0574】

参考例 201

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2,4-ジフルオロフェニル)ヒドラジン(28.0 g)のエタノール(310 mL)溶液に炭酸カリウム(42.9 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(26.4 g)を加えた。18時間還流した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に2 mol/L塩酸を加えて処理し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を淡黄色固体として得た(15.7 g, 収率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.93 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 12.03 (1H, s).

【0575】

参考例 202

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2,5-ジフルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(25.0 g)のエタノール(500 mL)溶液に炭酸カリウム(38.3 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(23.6 g)を加えた。18時間還流した後、0℃に冷却し、6 mol/L塩酸を加えて酸性にした。エタノールを減圧留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒で洗浄し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を淡黄色固体として得た(22.7 g, 収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.91 (1H, s), 7.40-7.56 (3H, m), 12.05 (1H, br).

【0576】

参考例 203

1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2-フルオロ-3-メチルフェニル)ヒドラジン(28.4 g)のエタノール(405 mL)溶液に炭酸カリウム(56 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(34.5 g)を加えた。18時間還流した後、室温まで冷却し2 mol/L塩酸で処理し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を淡黄色固体として得た(14.8 g, 収率28%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.32 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.92 (1H, s), 7.24 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.32-7.36 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 11.90 (1H, s).

【0577】

参考例 204

1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ヒドラジン(28.4 g)のエタノール(405 mL)溶液に炭酸カリウム(56 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(34.5 g)を加えた。18時間還流した後、室温まで冷却し2 mol/L塩酸で処理し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を淡黄色固

10

20

30

40

50

体として得た (32.0 g, 収率60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.90 (1H, s), 7.13–7.15 (1H, m), 7.26 (1H, dd, $J=11.2, 1.2\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 11.85 (1H, s)。

【0578】

参考例205

1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ヒドラジン (13.8 g) のエタノール (197 mL) 溶液に炭酸カリウム (27.2 g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (16.8 g) を加えた。18時間還流した後、室温まで冷却し2 mol/L塩酸で処理し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を黄色固体として得た (15.0 g, 収率58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.50 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.76 (1H, s), 7.29–7.36 (3H, m), 1H未検出。

【0579】

参考例206

1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (1.31 g) のエタノール (45 mL) 溶液に炭酸カリウム (1.29 g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (1.59 g) を加えた。4時間還流した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物に1 mol/L塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで、粗表題化合物を褐色固体として得た (2.51 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.98 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.93 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=6.8, 2.1\text{ Hz}$), 7.28–7.51 (2H, m), 11.84 (1H, br s)。

【0580】

参考例207

1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ヒドラジン塩酸塩 (25.0 g) のエタノール (500 mL) 溶液に炭酸カリウム (39.1 g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (24.1 g) を加えた。18時間還流した後、0℃に冷却し、6 mol/L塩酸を加えて酸性にした。エタノールを減圧留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒で固体化し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を白色固体として得た (7.8 g, 収率21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.04 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.91 (1H, s), 7.21–7.32 (2H, m), 7.40–7.56 (1H, m), 11.81 (1H, s)。

【0581】

参考例208

10

20

30

40

50

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2-クロロ-3-フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(4.3 g)のエタノール(80 mL)溶液に炭酸カリウム(6.1 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(3.7 g)を加えた。14時間還流した後、0℃に冷却し、6 mol/L塩酸を加えて酸性にした。エタノールを減圧留去し、残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルで洗浄後、ろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を淡黄色粉末として得た(3.0 g, 収率47%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.28(3H, t, J=7.2 Hz), 4.24(2H, q, J=7.2 Hz), 5.90(1H, s), 7.42-7.45(1H, m), 7.52-7.66(2H, m), 12.06(1H, s).

【0582】

参考例209

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ヒドラジン塩酸塩(10 g)のエタノール(200 mL)溶液に、炭酸カリウム(14.0 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(8.6 g)を加えた。24時間還流した後、室温まで冷却し、6 mol/L塩酸を加えて処理し、エタノールを減圧留去した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサ-酢酸エチル=4:1→1:2)で精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た(985 mg, 収率6.8%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.28(3H, t, J=7.2 Hz), 4.25(2H, q, J=7.2 Hz), 5.90(1H, s), 7.45-7.51(1H, m), 7.56-7.60(1H, m), 7.71-7.75(1H, m), 11.99(1H, brs).

【0583】

参考例210

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

2-フルオロ-3-ヒドラジノピリジン(30.0 g)のエタノール(472 mL)溶液に炭酸ナトリウム(65.2 g)およびブター-2-イン二酸ジエチル(40.2 g)を加えた。18時間還流した後、室温まで冷却し2 mol/L塩酸で処理し、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテルに懸濁し、得られた固体をろ過し減圧乾燥することで、表題化合物を黄色固体として得た(20.0 g, 収率34%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.28(3H, t, J=7.2 Hz), 4.23(2H, q, J=7.2 Hz), 5.94(1H, s), 7.57(1H, ddd, J=7.6, 4.8, 1.2 Hz), 7.49(1H, ddd, J=9.6, 7.6, 1.6 Hz), 8.39(1H, dt, J=4.8, 1.6 Hz), 12.3(1H, brs).

【0584】

参考例211

1-(2-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(4.35 g)のテトラヒドロフラン(90 mL)溶液にN-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド(7.45 g)とトリエチルアミン(2.9 mL)を5℃で加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。

分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝１９：１→３：２）で精製することにより表題化合物を無色油状物として得た（６．６５ｇ、収率１００％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４２（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．４５（２Ｈ， q ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．８６（１Ｈ， s ），７．２２－７．４４（２Ｈ， m ），７．４８－７．６０（２Ｈ， m ）。

【０５８５】

参考例２１２

１－（２－メチルフェニル）－５－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル 10

５－ヒドロキシ－１－（２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（５．０３ｇ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液に、 N －フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（８．０１ｇ）とトリエチルアミン（３．４ｍＬ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を褐色油状物として得た（９．６ｇ、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４１（３Ｈ， t ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），２．１３（３Ｈ， s ），４．４４（２Ｈ， q ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．８３（１Ｈ， s ），７．２７－ 20
７．４５（４Ｈ， s ）。

【０５８６】

参考例２１３

１－（２－クロロフェニル）－５－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル

１－（２－クロロフェニル）－５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（２．０ｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（９１７ｍｇ）および N －フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（３．２ｇ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカ 30
ラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝１９：１→７：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（２．８５ｇ、収率９５％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４２（３Ｈ， t ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），４．４４（２
Ｈ， q ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．８４（１Ｈ， s ），７．２５－７．５８（４Ｈ， m ）
。

【０５８７】

参考例２１４

１－（２，３－ジフルオロフェニル）－５－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル

１－（２，３－ジフルオロフェニル）－５－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－カル 40
ボン酸エチル（２．０ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（９０５ｍｇ）および N －フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（３．２ｇ）を加えた。室温で３０分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝１９：１→９：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（３．０ｇ、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４２（３Ｈ， t ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），４．４５（２
Ｈ， q ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．８６（１Ｈ， s ），７．２３－７．４３（４Ｈ， m ）。

【０５８８】

参考例 215

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (905 mg) および N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (3.2 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 9:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (2.8 g、収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.01–7.09 (2H, m), 7.50–7.57 (1H, m)。

【0589】

参考例 216

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (905 mg) および N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (3.2 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 9:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (3.4 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.23–7.42 (4H, m)。

【0590】

参考例 217

1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (459 mg) および N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.6 g) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 19:1 → 7:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.6 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.35 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.15–7.21 (1H, m), 7.23–7.43 (3H, m)。

【0591】

参考例 218

1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (459 mg) および N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (

1.6 g)を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（1.6 g、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.07–7.41 (4H, m)。

【0592】

参考例219

1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホンル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (458 mg) およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.6 g) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=99:1→9:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（1.8 g、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.11–7.17 (1H, m), 7.25–7.42 (2H, m)。

【0593】

参考例220

1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホンル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

粗1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.51 g) のテトラヒドロフラン (45 mL) 溶液に、トリエチルアミン (946 mg) およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (3.34 g) を加えた。室温で10分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=49:1→9:1）で精製することにより、表題化合物を橙色油状物として得た（3.56 g、二工程収率96%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.05 (3H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.19–7.26 (1H, m), 7.28–7.32 (1H, m), 7.32–7.45 (1H, m)。

【0594】

参考例221

1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホンル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (7.8 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.5 g) およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (11.5 g) を加えた。室温で15分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサ

10

20

30

40

50

ン-酢酸エチル=19:1→9:1)で精製することにより、粗表題化合物を黄色油状物として得た(13.9g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.11 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.05–7.09 (1H, m), 7.14–7.20 (1H, m), 7.25–7.41 (1H, m)。

【0595】

参考例222

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

10

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(3.0g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、トリエチルアミン(1.3g)およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(4.1g)を加えた。室温で10分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(4.1g、収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.26–7.47 (3H, m)。

20

【0596】

参考例223

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(985mg)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に、トリエチルアミン(423mg)およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(1.5g)を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(1.39g、収率96%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.22–7.30 (2H, m), 7.52–7.56 (1H, m)。

【0597】

参考例224

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(2.0g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、トリエチルアミン(966mg)およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(3.1g)を加えた。室温で15分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(2.1g、収率70%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.40–7.45 (1H, m), 7.99–8.06 (1H, m), 8.40–8.43 (1H, m)。

50

【0598】

参考例225

5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(6.65g)のトルエン(100mL)溶液に3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル(5.69g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(1.59g)及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(2.02g)、炭酸セシウム(11.37g)を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温付近まで冷却し、無水硫酸マグネシウム及びセライトを加え、30分攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→11:9)で精製することにより表題化合物を淡褐色油状物として得た(3.54g、収率45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82-0.93 (6H, m), 1.17-1.60 (12H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.91-4.03 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.19-7.34 (2H, m), 7.42-7.55 (2H, m)。

【0599】

参考例226

5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.07g)、3-メルカプトプロパン酸2-エチルヘキシル(618mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(66mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(83mg)、N-エチルジイソプロピルアミン(1.0mL)をトルエン(15mL)中、105℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を褐色油状物として得た(1.31g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85-0.92 (6H, m), 1.23-1.35 (9H, m), 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.92 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.96-3.99 (2H, m), 4.42 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.24-7.41 (4H, m)。

【0600】

参考例227

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(2.85g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル(2.34g)およびN-エチルジイソプロピルアミン(1.85g)のトルエン(30mL)溶液を充分脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(327mg)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(414mg)を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で4時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1

10

20

30

40

50

）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（2.87 g、収率86%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–0.91 (6H, m), 1.23–1.38 (8H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.50–1.60 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.92–4.02 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.36–7.55 (4H, m).

【0601】

参考例228

1-（2,3-ジフルオロフェニル）-5-（{3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 10

1-（2,3-ジフルオロフェニル）-5-（{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（3.0 g）、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル（2.4 g）およびN-エチルジイソプロピルアミン（1.9 g）のトルエン（30 mL）溶液を充分脱気した後、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（342 mg）および4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンチン（432 mg）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半撹拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（2.61 g、収率75%）。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81–0.90 (6H, m), 1.23–1.43 (11H, m), 1.50–1.60 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.93–4.02 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.17–7.38 (3H, m).

【0602】

参考例229

1-（2,4-ジフルオロフェニル）-5-（{3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 30

1-（2,4-ジフルオロフェニル）-5-（{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（2.8 g）、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル（2.3 g）およびN-エチルジイソプロピルアミン（1.8 g）のトルエン（30 mL）溶液を充分脱気した後、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（322 mg）および4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンチン（406 mg）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半撹拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（1.9 g、収率59%）。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–0.91 (6H, m), 1.24–1.43 (11H, m), 1.50–1.60 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.92–4.02 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.95–7.08 (3H, m), 7.42–7.49 (1H, m).

【0603】

参考例230

1-（2,5-ジフルオロフェニル）-5-（{3-[(2-エチルヘキシル)オキシ] 50

ー3-オキソプロピル}チオ)ー1H-ピラゾールー3-カルボン酸エチル

1-(2,5-ジフルオロフェニル)ー5- {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ー1H-ピラゾールー3-カルボン酸エチル (3.4 g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル (2.4 g) およびN-エチルジイソプロピルアミン (1.9 g) のトルエン (30 mL) 溶液を充分脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (342 mg) および4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) ー9,9-ジメチルキサンチン (432 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:ヘキサンー酢酸エチル=19:1→7:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.8 g、収率53%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85-0.91 (6H, m), 1.24-1.43 (11H, m), 1.50-1.60 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.93-4.03 (2H, m), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.17-7.26 (3H, m).

【0604】

参考例231

5-({3- [(2-エチルヘキシル) オキシ] ー3-オキソプロピル} チオ) ー1-(2-フルオロー3-メチルフェニル) ー1H-ピラゾールー3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロー3-メチルフェニル) ー5- {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ー1H-ピラゾールー3-カルボン酸エチル (1.6 g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル (1.2 g) およびN-エチルジイソプロピルアミン (977 mg) のトルエン (15 mL) 溶液を充分脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (173 mg) および4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) ー9,9-ジメチルキサンチン (219 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半攪拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:ヘキサンー酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.5 g、収率85%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85-0.91 (6H, m), 1.24-1.43 (11H, m), 1.43-1.60 (1H, m), 2.34-2.35 (3H, m), 2.56 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.92-4.02 (2H, m), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.03 (1H, s), 7.10-7.16 (1H, m), 7.23-7.35 (2H, m).

【0605】

参考例232

5-({3- [(2-エチルヘキシル) オキシ] ー3-オキソプロピル} チオ) ー1-(2-フルオロー4-メチルフェニル) ー1H-ピラゾールー3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロー4-メチルフェニル) ー5- {[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ー1H-ピラゾールー3-カルボン酸エチル (1.6 g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル (1.2 g) およびN-エチルジイソプロピルアミン (977 mg) のトルエン (15 mL) 溶液を充分脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (173 mg) および4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) ー9,9-ジメチルキサンチン (219 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:ヘキサンー酢酸

10

20

30

40

50

エチル＝１９：１→６：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（１．３ｇ、収率７３％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ０．８５－０．９０（６Ｈ，ｍ），１．２３－１．４３（１１Ｈ，ｍ），１．４８－１．６０（１Ｈ，ｍ），２．４３（３Ｈ，ｓ），２．５５（２Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），２．９３（２Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），３．９２－４．０３（２Ｈ，ｍ），４．４２（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），７．０２－７．０６（３Ｈ，ｍ），７．２８－７．３３（１Ｈ，ｍ）。

【０６０６】

参考例２３３

５－（{３－[(２－エチルヘキシル)オキシ]－３－オキソプロピル}チオ）－１－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル 10

１－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－５－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１．８ｇ）、３－メルカプトプロピオン酸２－エチルヘキシル（１．２ｇ）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（９７７ｍｇ）のトルエン（２０ｍＬ）溶液を充分脱気した後、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）（１７３ｍｇ）および４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンチン（２１９ｍｇ）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下１１０℃で１時間半撹拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝１９：１→９：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（１．７ｇ、収率９４％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ０．８５－０．９１（６Ｈ，ｍ），１．２３－１．４３（１１Ｈ，ｍ），１．５０－１．６０（１Ｈ，ｍ），２．３７（３Ｈ，ｓ），２．５６（２Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），２．９５（２Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），３．９３－４．０３（２Ｈ，ｍ），４．４２（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），７．０３（１Ｈ，ｓ），７．０７－７．１３（１Ｈ，ｍ），７．２３－７．２８（２Ｈ，ｍ）。

【０６０７】

参考例２３４

５－（{３－[(２－エチルヘキシル)オキシ]－３－オキソプロピル}チオ）－１－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル 30

１－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－５－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（４．２３ｇ）、３－メルカプトプロピオン酸２－エチルヘキシル（２．８０ｇ）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（２．０７ｇ）のトルエン（３０ｍＬ）溶液を充分脱気した後、トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）（９８ｍｇ）および４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンチン（１２３ｍｇ）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下８０℃で３時間撹拌した後、反応液をシリカゲルでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝１９：１→１７：３）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（３．９１ｇ、収率７９％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ０．８０－０．９６（６Ｈ，ｍ），１．２０－１．３６（８Ｈ，ｍ），１．４１（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），１．４８－１．６０（１Ｈ，ｍ），１．９６（３Ｈ，ｄ， $J=2.3\text{ Hz}$ ），２．５３－２．６３（２Ｈ，ｍ），２．９４（２Ｈ，ｔ），３．９１－４．０５（２Ｈ，ｍ），４．４３（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．９９（１Ｈ，ｓ），７．１１（１Ｈ，ｄ， $J=7.7\text{ Hz}$ ），７．１４－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．２２－７．４１（１Ｈ，ｍ）。

【０６０８】

参考例２３５

５－（{３－[(２－エチルヘキシル)オキシ]－３－オキソプロピル}チオ）－１－（ 50

5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(13.9g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル(7.8g)およびN-エチルジイソプロピルアミン(5.9g)のトルエン(150mL)溶液を充分脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(219mg)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(277mg)を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で3時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(11.7g、収率86%)。

10

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 0.85-0.90(6H, m), 1.24-1.42(11H, m), 1.50-1.60(1H, m), 2.02(3H, s), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.95(2H, t, J=7.2Hz), 3.93-4.03(2H, m), 4.42(2H, q, J=7.2Hz), 6.98(1H, s), 7.02-7.05(1H, m), 7.09-7.15(1H, m), 7.25-7.30(1H, m).

【0609】

参考例236

20

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル} チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(4.1g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル(2.6g)およびN-エチルジイソプロピルアミン(1.9g)のトルエン(40mL)溶液を充分脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(91mg)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(115mg)を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(3.9g、収率80%)。

30

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 0.85-0.91(6H, m), 1.24-1.43(11H, m), 1.50-1.60(1H, m), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.94(2H, t, J=7.2Hz), 3.93-4.02(2H, m), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.04(1H, s), 7.26-7.42(3H, m).

【0610】

参考例237

40

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル} チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.4g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル(1.1g)およびN-エチルジイソプロピルアミン(861mg)のトルエン(15mL)溶液を充分脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(153mg)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(193mg)を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で4時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減

50

圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→9：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（1.34 g、収率83%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–0.91 (6H, m), 1.24–1.43 (11H, m), 1.50–1.60 (1H, m), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.95–4.02 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.17–7.25 (3H, m), 7.46–7.52 (1H, m).

【0611】

参考例238

1-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (210 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム (463 mg) およびチオフェノール (0.344 mL) を室温に加えた。120℃で6時間攪拌した後、反応液に水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物を得た。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→3：7）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (76.1 mg、収率33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.38–4.48 (2H, m), 7.05–7.55 (10H, m).

【0612】

参考例239

5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-ヨード-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (4.9 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、-78℃で2.5 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (6.6 mL) を滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、1,2-ビス(3-メトキシフェニル)ジスルフィド (4.6 g) のテトラヒドロフラン (38 mL) 溶液を加えた。同温度で更に1時間攪拌した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝15：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.3 g、収率25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.95 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.61 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.70 (1H, dq, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$), 6.75 (1H, ddd, $J=8.2, 2.4, 0.8\text{ Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 7.15–7.19 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.31–7.36 (2H, m).

【0613】

参考例240

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (300 mg) のテトラヒドロフラン (5.9 mL) 溶液に、-78℃で2.5 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (0.635 mL) を滴下して加えた。同温度で1時間攪拌した後、ジフェニルジスルフィド (210 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加えた。同温度で更に1時間攪拌した後、反応液に塩化アンモニウム水

10

20

30

40

50

溶液（100 mL）を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝15：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（116 mg、収率41%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.98 (2H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.09–7.12 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.20–7.21 (3H, m), 7.38–7.45 (1H, m).

【0614】

参考例241

1-（2-フルオロフェニル）-5-〔（3-メトキシフェニル）チオ〕-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-ブロモ-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（500 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（8 mL）溶液に、アルゴン雰囲気下、炭酸カリウム（662 mg）および3-メトキシベンゼンチオール（0.594 mL）を室温に加えた。120℃で3時間攪拌した後、反応液に水を加え希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残留物を得た。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝19：1→13：7）で精製することにより、表題化合物を無色油状物（不純物を含む）として得た（154 mg、収率26%）。

LC-MS (ESI), m/z , 372.9 (M+H).

【0615】

参考例242

5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ〕-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-（〔3-〔（2-エチルヘキシル）オキシ〕-3-オキソプロピル〕チオ）-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（3.54 g）のエタノール（35 mL）溶液にナトリウムエトキシド（1.07 g）を氷冷下、加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、ナトリウム 3-（エトキシカルボニル）-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-5-チオラートを淡黄色固体として得た。淡黄色固体をトルエン（90 mL）に懸濁させ、2-クロロ-5-ヨードピリジン（2.44 g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（720 mg）及び4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンチン（909 mg）を混合し、5時間加熱還流した。反応液を室温付近まで冷却し、無水硫酸マグネシウム及びセライトを加え、30分攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝9：1→3：7）で精製することにより表題化合物を無色油状物（不純物を含む）として得た（1.93 g、収率65%）。

LC-MS (ESI), m/z , 377.89 (M+H).

【0616】

参考例243

5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ〕-1-（2-メチルフェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-（〔3-〔（2-エチルヘキシル）オキシ〕-3-オキソプロピル〕チオ）-1-（2-メチルフェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（1.31 g）のエタノール（15 mL）溶液にナトリウムエトキシド（387 mg）を0℃に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2-クロロ-5-ヨードピリジン（679 mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（66 mg）、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（83 mg）の混合物をトルエン（10 mL）中、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室

10

20

30

40

50

温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝6：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（479mg、収率45%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.92 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.01–7.04 (1H, m), 7.15–7.27 (4H, m), 7.32–7.39 (2H, m), 8.00–8.01 (1H, m).

【0617】

参考例244

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.21g)、ナトリウムエトキシド(362mg)、1-ブロモ-3-ヨードベンゼン(775mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(97mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(123mg)、N-エチルジソプロピルアミン(0.88mL)の混合物をエタノール(10mL)およびトルエン(15mL)の混合溶媒中、80℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（689mg、収率61%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.98–7.33 (7H, m), 7.38–7.49 (2H, m).

【0618】

参考例245

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(500mg)のエタノール(5mL)溶液にナトリウムエトキシド(109mg)を加えて室温で2時間撹拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン(5mL)に溶解し、3-ヨードピリジン(241mg)を加えて脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(49mg)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(62mg)を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間撹拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加えてセライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を紫色油状物として得た（316mg、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.13–7.17 (2H, m), 7.17–7.33 (2H, m), 7.39–7.50 (3H, m), 8.28–8.30 (1H, m), 8.43–8.45 (1H, m).

【0619】

参考例246

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H

10

20

30

40

50

ーピラゾールー3ーカルボン酸エチル

1ー(2ークロロフェニル)ー5ー({ 3ー[(2ーエチルヘキシル) オキシ]ー3ーオキソプロピル} チオ)ー1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチル (5 0 0 m g) のエタノール (5 m L) 溶液にナトリウムエトキシド (1 0 9 m g) を加えて室温で1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (5 m L) に溶解し、3ープロモー5ーフルオロピリジン (2 0 7 m g) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (4 9 m g) および4, 5ービス (ジフェニルホスフィノ)ー9, 9ージメチルキサンチン (6 2 m g) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で3時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサンー酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (2 9 0 m g 、収率72%) 。

¹H-NMR (C D C l ₃) δ : 1. 4 2 (3 H, t, J = 7. 2 H z) , 4. 4 4 (2 H, q, J = 7. 2 H z) , 7. 0 8ー7. 1 3 (1 H, m) , 7. 2 3ー7. 3 4 (3 H, m) , 7. 4 0ー7. 5 0 (2 H, m) , 8. 0 8 (1 H, s) , 8. 2 8ー8. 2 9 (1 H, m) .

【0620】

参考例247

1ー(2ークロロフェニル)ー5ー[(6ークロロピリジンー3ーイル) チオ]ー1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチル

1ー(2ークロロフェニル)ー5ー({ 3ー[(2ーエチルヘキシル) オキシ]ー3ーオキソプロピル} チオ)ー1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチル (2. 8 7 g) のエタノール (3 0 m L) 溶液にナトリウムエトキシド (1. 6 7 g) を加えて室温で2時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (1 0 m L) に溶解し、2ークロロー5ーヨードピリジン (1. 6 2 g) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (2 8 2 m g) および4, 5ービス (ジフェニルホスフィノ)ー9, 9ージメチルキサンチン (3 5 6 m g) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサンー酢酸エチル = 1 9 : 1 → 7 : 1) で精製することにより、表題化合物を紫色油状物として得た (2. 0 6 g 、収率85%) 。

¹H-NMR (C D C l ₃) δ : 1. 4 1 (3 H, t, J = 7. 2 H z) , 4. 4 3 (2 H, q, J = 7. 2 H z) , 7. 1 6ー7. 2 6 (2 H, m) , 7. 3 0ー7. 5 2 (5 H, m) , 8. 0 3ー8. 0 4 (1 H, m) .

【0621】

参考例248

1ー(2ークロロフェニル)ー5ー[(ピリジンー4ーイル) チオ]ー1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチル

1ー(2ークロロフェニル)ー5ー({ 3ー[(2ーエチルヘキシル) オキシ]ー3ーオキソプロピル} チオ)ー1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチル (5 0 0 m g) のエタノール (5 m L) 溶液にナトリウムエトキシド (8 7 m g) を加えて室温で1時間半攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (5 m L) に溶解し、4ーヨードピリジン (3 2 9 m g) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (4 9 m g) および4, 5ービス (ジフェニルホスフィノ)ー9, 9ージメチルキサンチン (6 2 m g) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサンー酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 2) で精製する

ことにより、表題化合物を黄色油状物として得た（124mg、収率32%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.86–6.88 (1H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.37–7.43 (1H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 8.35–8.37 (1H, m).

【0622】

参考例249

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (500mg) のエタノール (5mL) 溶液にナトリウムエトキシド (87mg) を加えて室温で1時間半撹拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (5mL) に溶解し、4-ブロモ-2-メチルピリジン (276mg) を加えて脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (49mg) および4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンチン (62mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間撹拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (286mg、収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.44 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.65–6.68 (1H, m), 6.71–6.72 (1H, m), 7.23–7.31 (3H, m), 7.36–7.42 (1H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

【0623】

参考例250

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メトキシピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (500mg) のエタノール (5mL) 溶液にナトリウムエトキシド (87mg) を加えて室温で1時間半撹拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (5mL) に溶解し、4-ブロモ-2-メトキシピリジン (303mg) を加えて脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (49mg) および4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンチン (62mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半撹拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (325mg、収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.27–6.28 (1H, m), 6.46–6.49 (1H, m), 7.26–7.30 (3H, m), 7.37–7.43 (1H, m), 7.47–7.50 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

【0624】

参考例251

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)チオ]-1H-

ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.09 g)のエタノール(10 mL)溶液にナトリウムエトキシド(320 mg)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2-ブロモ-6-メチルピリジン(456 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(86 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(108 mg)の混合物をトルエン(10 mL)中、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(645 mg、収率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.21-7.26 (2H, m), 7.32-7.39 (3H, m), 7.44-7.47 (1H, m).

【0625】

参考例252

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-メチルピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.15 g)のエタノール(15 mL)溶液にナトリウムエトキシド(337 mg)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2-ブロモ-5-メチルピリジン(452 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(92 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(115 mg)の混合物をトルエン(10 mL)中、90℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(668 mg、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.25 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.81-6.84 (1H, m), 7.20-7.39 (5H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 8.16-8.17 (1H, m).

【0626】

参考例253

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メトキシピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.06 g)のエタノール(10 mL)溶液にナトリウムエトキシド(314 mg)を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2-ブロモ-6-メトキシピリジン(462 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)(83 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン(106 mg)の混合物をトルエン(10 mL)中、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(668 mg、収率73%)。

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝４：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（５９９ｍｇ、収率６８％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４２（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），３．７５（３Ｈ，ｓ），４．４５（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．４４－６．５０（２Ｈ，ｍ），７．２２－７．４１（５Ｈ，ｍ），７．４６－７．４９（１Ｈ，ｍ）。

【０６２７】

参考例２５４

５－〔（６－ブロモピリジン－２－イル）チオ〕－１－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル

１－（２－クロロフェニル）－５－（〔３－〔（２－エチルヘキシル）オキシ〕－３－オキソプロピル〕チオ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１．３８ｇ）のエタノール（１５ｍＬ）溶液にナトリウムエトキシド（４１０ｍｇ）を０℃で加えた。混合物を室温で１時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、２，６－ジブロモピリジン（７３８ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（０）（１０８ｍｇ）、９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（１３７ｍｇ）の混合物をトルエン（１５ｍＬ）中、８０℃で３時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝３：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（５３８ｍｇ、収率４２％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４３（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），４．４５（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），６．８４－６．８７（１Ｈ，ｍ），７．１６－７．１９（１Ｈ，ｍ），７．２５－７．４８（６Ｈ，ｍ）。

【０６２８】

参考例２５５

５－〔（６－クロロピリジン－３－イル）チオ〕－１－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル

１－（２，３－ジフルオロフェニル）－５－（〔３－〔（２－エチルヘキシル）オキシ〕－３－オキソプロピル〕チオ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（８００ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液にナトリウムエトキシド（１３９ｍｇ）を加えて室温で１時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン（１０ｍＬ）に溶解し、２－クロロ－５－ヨードピリジン（４５０ｍｇ）を加えて脱気した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（０）（７８ｍｇ）および４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンチン（９９ｍｇ）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下１１０℃で２時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝１９：１→９：１）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（５２８ｍｇ、収率７８％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．４１（３Ｈ，ｔ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），４．４３（２Ｈ，ｑ， $J=7.2\text{ Hz}$ ），７．０７－７．２２（４Ｈ，ｍ），７．２８－７．３９（２Ｈ，ｍ），８．０７－８．０８（１Ｈ，ｍ）。

【０６２９】

参考例２５６

５－〔（６－クロロピリジン－３－イル）チオ〕－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル

１－（２，４－ジフルオロフェニル）－５－（〔３－〔（２－エチルヘキシル）オキシ〕－３－オキソプロピル〕チオ）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（５００ｍｇ）のエタノール（１０ｍＬ）溶液にナトリウムエトキシド（８７ｍｇ）を加えて室温で

1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン（10 mL）に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン（279 mg）を加えて脱気した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（49 mg）および4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンチン（61 mg）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（348 mg、収率83%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.92–6.99 (2H, m), 7.18–7.22 (2H, m), 7.25–7.38 (2H, m), 8.06–8.07 (1H, m).

【0630】

参考例257

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（1.95 g）のエタノール（20 mL）溶液にナトリウムエトキシド（569 mg）を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、1-ブロモ-3-ヨードベンゼン（1.20 g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（38 mg）、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（49 mg）の混合物をトルエン（20 mL）中、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=6:1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（2.04 g、収率定量的）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.98–7.19 (7H, m), 7.32–7.35 (1H, m).

【0631】

参考例258

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2, 5-ジフルオロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（820 mg）のエタノール（10 mL）溶液にナトリウムエトキシド（143 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン（10 mL）に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン（461 mg）を加えて脱気した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（80 mg）および4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンチン（101 mg）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下90℃で18時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（471 mg、収率68%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.08–7.25 (5H, m), 7.36–7.40 (1H, m), 8.10–8.11 (1H, m).

【0632】

参考例259

5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-({3-[(2-エチルヘキシル) オキシ] -3-オキソプロピル} チオ) -1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.5 g) のエタノール (15 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (264 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (15 mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (851 mg) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (148 mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンチン (187 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→9:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (988 mg、収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.28 (3H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.06-7.19 (4H, m), 7.27-7.37 (2H, m), 8.02-8.03 (1H, m).

【0633】

参考例260

5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-({3-[(2-エチルヘキシル) オキシ] -3-オキソプロピル} チオ) -1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.3 g) のエタノール (15 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (225 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (15 mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (727 mg) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (126 mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンチン (160 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (968 mg、収率90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.42 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.98-7.01 (2H, m), 7.14-7.19 (3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 8.04-8.05 (1H, m).

【0634】

参考例261

5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-({3-[(2-エチルヘキシル) オキシ] -3-オキソプロピル} チオ) -1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.7 g) のエタノール (15 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (290 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (15 mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (935 mg) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (163 mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンチン (205 mg) を加えて、さらに脱気し

た。アルゴン雰囲気下110℃で4時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（1.1g、収率75%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.31 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.03–7.09 (2H, m), 7.15–7.26 (3H, m), 7.34–7.46 (1H, m), 8.04–8.05 (1H, m)。

【0635】

10

参考例262

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (3.91g) のエタノール (25mL) 溶液にナトリウムエトキシド (857mg) を加えて室温で24時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (30mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (2.22g) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (77mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンチン (97mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間半攪拌した後、反応液を室温に戻し、シリカゲルでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (2.57g、収率78%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.86 (3H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.79–6.96 (1H, m), 7.07–7.25 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J=8.3$, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)。

【0636】

参考例263

30

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル}チオ)-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (4.0g) のエタノール (40mL) 溶液にナトリウムエトキシド (879mg) を加えて室温で2時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (10mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (2.3g) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (79mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンチン (100mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で3時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (2.9g、収率86%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.89 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.81–6.85 (1H, m), 7.08–7.14 (2H, m), 7.18–7.27 (2H, m), 7.36–7.39 (1H, m), 8.06–8.07 (1H, m)。

【0637】

参考例264

50

1- (2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5- [(ピリジン-3-イル) チオ]-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1- (2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5- ({3- [(2-エチルヘキシル) オキシ]-3-オキソプロピル} チオ)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.0 g) のエタノール (20 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (413 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (20 mL) に溶解し、3-ヨードピリジン (911 mg) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (37 mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンチン (47 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.3 g、収率87%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 8.30-8.31 (1H, m), 8.44-8.46 (1H, m)。

【0638】

参考例265

1- (2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ]-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1- (2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5- ({3- [(2-エチルヘキシル) オキシ]-3-オキソプロピル} チオ)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.9 g) のエタノール (20 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (400 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (10 mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (1.0 g) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (36 mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンチン (45 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で2時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (1.5 g、収率91%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.43 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.27-7.41 (3H, m), 8.05-8.06 (1H, m)。

【0639】

参考例266

1- (2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ]-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1- (2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5- ({3- [(2-エチルヘキシル) オキシ]-3-オキソプロピル} チオ)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (500 mg) のエタノール (5 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (84.1 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。約半量のエタノールを減圧留去した後、トルエン (5 mL) に溶解し、2-クロロ-5-ヨードピリジン (271 mg) を加えて脱気した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (47 mg) および4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンチン (60 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で1時間半攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃

縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→9：1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（327mg、収率77%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.03–7.07 (1H, m), 7.16–7.23 (3H, m), 7.39–7.49 (2H, m), 8.08–8.09 (1H, m).

【0640】

参考例267

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.4g)、チオフェノール (1.0g) および炭酸セシウム (4.1g) のトルエン (30mL) 溶液を充分脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニバラジウム(0) (288mg) および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン (364mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で6時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝6：1→3：1）で精製することにより、粗表題化合物を黄色油状物として得た (1.32g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.04–7.10 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.18–7.28 (4H, m), 7.66–7.72 (1H, m), 8.27–8.29 (1H, m).

【0641】

参考例268

1-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (75mg) の酢酸エチル (3mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (151mg) を加え、18時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→9：11）で精製することにより表題化合物を白色粉末として得た (46mg、収率56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.01–7.10 (1H, m), 7.18–7.26 (1H, m), 7.29–7.45 (3H, m), 7.46–7.56 (3H, m), 7.56–7.64 (2H, m).

【0642】

参考例269

1-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (154mg (不純物を含む)) の酢酸エチル (4mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (285mg) を加え、18時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝3：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た。(14

10

20

30

40

50

5 mg、収率 87%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.95–6.99 (1H, m), 7.02–7.15 (3H, m), 7.19–7.37 (3H, m), 7.46–7.56 (1H, m), 7.62 (1H, s)。

【0643】

参考例 270

5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.3 g) の酢酸エチル (35 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (2.6 g) を室温で加えた。同温度で 18 時間攪拌した後、反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=15:1) で精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (1.1 g、収率 75%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.61 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.44 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.05–7.11 (3H, m), 7.16–7.23 (2H, m), 7.28 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, td, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.66 (1H, s)。

【0644】

参考例 271

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.14 g) の酢酸エチル (31.6 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (2.34 g) を室温で加えた。同温度で 18 時間攪拌した後、反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=15:1) で精製することにより、表題化合物を白色固体として得た (0.87 g、収率 70%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.99 (2H, dd, $J=8.4, 7.2\text{ Hz}$), 7.44–7.49 (2H, m), 7.50–7.56 (1H, m), 7.59–7.66 (4H, m)。

【0645】

参考例 272

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.3 g) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (3.7 g) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:1→3:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (988 mg、2 工程収率 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.34–7.39 (1H, m), 7.43–7.49 (2

10

20

30

40

50

H, m), 7.54–7.57 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.61–7.67 (1H, m), 7.87–7.93 (1H, m), 8.36–8.39 (1H, m)

【0646】

参考例273

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.73g(不純物を含む))のメタノール(20mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(20mL)を氷冷下、加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→酢酸エチル)で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た(1.56g、収率94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.79–6.90 (1H, m), 7.13–7.32 (5H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 7.45–7.55 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

【0647】

参考例274

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-N-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(471mg)のメタノール(6mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(1.2mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で14時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより表題化合物を白色固体として得た(272mg、収率82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.91 (3H, s), 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.85 (1H, br s), 7.01–7.04 (2H, m), 7.14–7.17 (2H, m), 7.21–7.42 (4H, m), 7.97–7.98 (1H, m).

【0648】

参考例275

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(687mg)のメタノール(8mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(1.6mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(600mg、収率90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.86 (1H, br s), 6.98–7.33 (7H, m), 7.38–7.51 (2H, m).

【0649】

参考例276

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(2.06g)のメタノール(4mL)溶液に40

10

20

30

40

50

%メチルアミン-メタノール溶液（6 mL）を室温に加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た（1.75 g、収率88%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.85 (1H, br), 7.16–7.26 (2H, m), 7.33–7.53 (5H, m), 7.99–8.01 (1H, m).

【0650】

参考例277

5-[(6-ブロモピリジン-2-イル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

10

5-[(6-ブロモピリジン-2-イル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（1.38 g）のメタノール（6 mL）溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液（1.5 mL）を0℃で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（466 mg、収率93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (3H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.85–6.90 (2H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.28–7.34 (3H, m), 7.38–7.43 (2H, m), 7.47–7.51 (1H, m).

20

【0651】

参考例278

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（528 mg）のメタノール（5 mL）溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液（5 mL）を室温に加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3：1→1：2）で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た（478 mg、収率94%）。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.83 (1H, br), 7.04–7.10 (1H, m), 7.15–7.23 (3H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 8.04–8.06 (1H, m).

【0652】

参考例279

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（348 mg）のメタノール（5 mL）溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液（5 mL）を室温に加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た（312 mg、収率93%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (3H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.82 (1H, br), 6.94–7.01 (2H, m), 7.18–7.21 (2H, m), 7.24–7.32 (1H, m), 7.35–7.39 (1H, m), 8.04–8.06 (1H, m).

【0653】

参考例280

50

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(2.04g)のメタノール(2mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(4mL)を0℃で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(1.35g、収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.99 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.86 (1H, brs), 6.98-7.10 (3H, m), 7.14-7.20 (4H, m), 7.30-7.34 (1H, m).

【0654】

参考例281

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(471mg)のメタノール(3mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(5mL)を室温で加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た(457mg、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.98 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.83 (1H, br), 7.04-7.10 (1H, m), 7.17-7.27 (4H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 8.07-8.08 (1H, m).

【0655】

参考例282

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(988mg)のメタノール(5mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(5mL)を室温で加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た(862mg、収率90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.29-2.30 (3H, m), 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.84 (1H, br), 7.06-7.19 (4H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.99-8.00 (1H, m).

【0656】

参考例283

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(968mg)のメタノール(5mL)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(5mL)を室温で加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た(843mg、収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 2.97 (3H, d, $J=5.$

10

20

30

40

50

1 H z), 6. 8 3 (1 H, b r), 7. 0 0–7. 0 1 (1 H, m), 7. 0 4 (1 H, s), 7. 1 1–7. 1 9 (3 H, m), 7. 3 4–7. 3 8 (2 H, m), 8. 0 3–8. 0 4 (1 H, m).

【0 6 5 7】

参考例 2 8 4

5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 – (2 – フルオロ – 5 – メチルフェニル) – N – メチル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 – (2 – フルオロ – 5 – メチルフェニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸エチル (1. 1 g) のメタノール (5 mL) 溶液に 4 0 % メチルアミン – メタノール溶液 (5 mL) を室温で加え、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン – 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 2) で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た (9 5 6 m g、収率 9 3 %)。

¹ H – NMR (C D C l₃) δ : 2. 3 4 (3 H, s), 2. 9 7 (3 H, d, J = 5. 1 H z), 6. 8 3 (1 H, b r), 7. 0 1–7. 1 1 (2 H, m), 7. 1 6–7. 1 9 (2 H, m), 7. 2 4–7. 2 8 (1 H, m), 7. 3 5–7. 3 9 (1 H, m), 8. 0 2–8. 0 3 (1 H, m).

【0 6 5 8】

参考例 2 8 5

5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 – (3 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – N – メチル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 – (3 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸エチル (2. 9 g) のメタノール (1 0 mL) 溶液に 4 0 % メチルアミン – メタノール溶液 (1 0 mL) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン – 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 2) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (2. 7 g、収率 9 5 %)。

¹ H – NMR (C D C l₃) δ : 1. 8 7 (3 H, s), 2. 9 7 (3 H, d, J = 5. 1 H z), 6. 8 1–6. 8 5 (2 H, m), 7. 1 0–7. 2 9 (4 H, m), 7. 3 7–7. 4 1 (1 H, m), 8. 0 3–8. 0 4 (1 H, m).

【0 6 5 9】

参考例 2 8 6

5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 – (5 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – N – メチル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 – (5 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸エチル (2. 5 7 g) のメタノール (3 mL) 溶液に 4 0 % メチルアミン – メタノール溶液 (1 5 mL) を室温で加え、1 時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をトルエンで共沸することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (2. 4 7 g、収率定量的)。

¹ H – NMR (C D C l₃) δ : 1. 8 5 (3 H, d, J = 2. 3 H z), 2. 9 8 (3 H, d, J = 5. 1 H z), 6. 7 7–6. 9 0 (2 H, m), 7. 1 4–7. 2 5 (4 H, m), 7. 3 8 (1 H, d d, J = 8. 3, 2. 6 H z), 8. 0 3 (1 H, d, J = 1. 9 H z).

【0 6 6 0】

参考例 2 8 7

1 – (2 – クロロ – 3 – フルオロフェニル) – 5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – N – メチル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

1 – (2 – クロロ – 3 – フルオロフェニル) – 5 – [(6 – クロロピリジン – 3 – イル) チオ] – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸エチル (1. 5 g) のメタノール (5 mL) 溶液に 4 0 % メチルアミン – メタノール溶液 (5 mL) を室温で加え、2 時間攪拌した

10

20

30

40

50

。反応液を減圧濃縮し、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を無色結晶として得た（1.2 g、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.83 (1H, br), 7.04–7.09 (1H, m), 7.18–7.21 (2H, m), 7.32–7.42 (3H, m), 8.03–8.04 (1H, m)。

【0661】

参考例288

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (327 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (3 mL) を室温で加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た (343 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (3H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.82 (1H, br), 7.01–7.05 (1H, m), 7.17–7.25 (3H, m), 7.39–7.50 (2H, m), 8.05–8.06 (1H, m)。

【0662】

参考例289

{1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル} メタノール

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (290 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を-78℃に冷却し、1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (2 mL) を滴下した。反応液を氷冷下2時間攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を加えて、さらに室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (223 mg、収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (1H, br), 4.78 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 6.75 (1H, s), 7.06–7.11 (1H, m), 7.21–7.33 (2H, m), 7.37–7.49 (2H, m), 8.06–8.07 (1H, m), 8.24–8.25 (1H, m)。

【0663】

参考例290

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (282 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を-78℃に冷却し、1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (2.1 mL) を滴下した。反応液を氷冷下1時間攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をトルエン (5 mL) に溶解し、二酸化マンガ (682 mg) を加えて、110℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (152 mg、2工程収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.12 (1H, s), 7.14–7.25 (1H, m), 7.25–7.28 (1H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.44–7

10

20

30

40

50

. 55 (3H, m), 8.28–8.29 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m), 9.99 (1H, s).

【0664】

参考例291

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

{1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール(223mg)をトルエン(3mL)に溶解し、二酸化マンガン(577mg)を加えて、110℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物を淡黄色油状物として得た(181mg、収率82%)。

¹H-NMR(CDC1₃)δ:7.09–7.13(1H, m), 7.20(1H, s), 7.25–7.29(1H, m), 7.34–7.39(1H, m), 7.45–7.54(2H, m), 8.08(1H, s), 8.30–8.31(1H, m), 10.0(1H, s).

【0665】

参考例292

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(124mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を-78℃に冷却し、1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(0.9mL)を滴下した。反応液を室温で4時間攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を氷冷下に加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をトルエン(5mL)に溶解し、二酸化マンガン(300mg)を加えて、80℃で15分間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(71.8mg、収率66%)。

¹H-NMR(CDC1₃)δ:6.86–6.88(2H, m), 7.24–7.34(3H, m), 7.42–7.54(2H, m), 8.35–8.38(2H, m), 10.06(1H, s).

【0666】

参考例293

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(286mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を-78℃に冷却し、1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(2.0mL)を滴下した。反応液を氷冷下1時間攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をトルエン(5mL)に溶解し、二酸化マンガン(664mg)を加えて、110℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:3)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(94.2mg、収率37%)。

¹H-NMR(CDC1₃)δ:2.44(3H, s), 6.66–6.69(1H, m), 6.72–6.73(1H, m), 7.24–7.35(3H, m), 7.41–7.47(1H, m), 7.50–7.53(1H, m), 8.24(1H, d, J=5.4Hz), 10.06(1H, s).

【0667】

参考例294

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メトキシピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メトキシピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(325mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を-78℃に冷却し、1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(2.2mL)を滴下した。反応液を氷冷下1時間攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をトルエン(5mL)に溶解し、二酸化マンガン(682mg)を加えて、110℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(228mg、収率79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 6.28-6.29 (1H, m), 6.47-6.49 (1H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=5.4Hz), 10.0 (1H, s)。

【0668】

参考例295

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(640mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(4.6mL)を-78℃で加え、混合物を同温度で30分間攪拌した。反応混合物に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、不溶物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のトルエン(7mL)溶液に二酸化マンガン(968mg)を加え、混合物を80℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(420mg、収率74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 6.71 (1H, d, J=7.8Hz), 6.88 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22-7.43 (5H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 10.05 (1H, s)。

【0669】

参考例296

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-メチルピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-メチルピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(642mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(3.4mL)を-78℃で加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のトルエン(8mL)溶液に二酸化マンガン(1.38g)を加え、混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(426mg、収率80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s), 6.85-6.87 (1H, m)

10

20

30

40

50

), 7.24-7.43 (5H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 8.17-8.18 (1H, m), 10.03 (1H, s).

【0670】

参考例297

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メトキシピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メトキシピリジン-2-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (594 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (3 mL) を -78℃ で加え、混合物を同温度で 30 分間、-30℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のトルエン (8 mL) 溶液に二酸化マンガンを (1.79 g) を加え、混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (406 mg、収率 77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (3H, s), 6.45-6.53 (2H, m), 7.27-7.45 (5H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 10.04 (1H, s).

【0671】

参考例298

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.3 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (9.4 mL) を滴下した。反応液を氷冷下 3 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をトルエン (15 mL) に溶解し、二酸化マンガンを (2.0 g) を加えて、110℃ で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (588 mg、2 工程収率 50%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.09-7.19 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 8.30-8.31 (1H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 9.98 (1H, s).

【0672】

参考例299

1-{5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミン

塩化アルミニウム (763 mg) のテトラヒドロフラン (8 mL) 懸濁液に水素化リチウムアルミニウム (217 mg) を 0℃ でゆっくりと加え、同温度で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液に 5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (595 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を 0℃ で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (522 mg、収率 91%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.96-7.29 (6H, m), 7.32-7.39 (1H, m),

10

20

30

40

50

7. 44-7. 47 (1H, m), 1H未検出.

【0673】

参考例300

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン

1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (415mg) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.5mL) およびメタノール (4mL) を0℃で加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (905mg) を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、
10
残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を黄色油状物として得た (450mg、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=7.8Hz), 6.72 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 1H未検出.

【0674】

参考例301

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(5-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン

1- (2-クロロフェニル) -5- [(5-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (422mg) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.3mL) およびメタノール (4mL) を0℃で加えた。混合物を室温で16時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をメタノール (4mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (60mg) を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を黄色油状物として得た (433mg、収率98%)。
20
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 7.19-7.35 (4H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 8.15-8.16 (1H, m), 1H未検出.

【0675】

参考例302

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン

1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (404mg) のテトラヒドロフラン (4mL) 溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.5mL) およびメタノール (4mL) を0℃で加えた。混合物を室温で14時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をメタノール (4mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (76mg) を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物を黄色油状物として得た (436mg、収率定量的)。
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.52 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.41-6.47 (2H, m), 6.72 (1H, s), 7.21-7.37 (4H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 1H未検出.
50

【0676】

参考例303

1- {5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン

塩化アルミニウム (1.28 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に水素化リチウムアルミニウム (364 mg) を0℃でゆっくりと加え、同温度で15分間攪拌した。得られた懸濁液に5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1.35 g) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液を0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.18 g、収率90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.51 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.94-7.17 (6H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 1H未検出。

【0677】

参考例304

({5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2-クロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- {5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2-クロロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン (519 mg) の酢酸エチル (6 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.35 mL) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (533 mg、収率82%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.91 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 6.56-6.63 (1H, m), 6.96-7.29 (6H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m)。

【0678】

参考例305

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン (450 mg) の酢酸エチル (4 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.3 mL) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (462 mg、収率82%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.89-2.94 (3H, m), 4.50-4.80 (2H, m), 6.64-6.70 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 7.43-7.46 (1H, m)。

【0679】

参考例306

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(5-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

20

30

40

50

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(5-メチルピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン (425 mg) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.3 mL) を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (654 mg、収率定量的)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, brs), 2.24 (3H, s), 2.93 (3H, brs), 4.49 (2H, brs), 6.66 (1H, brs), 6.78-6.81 (1H, m), 7.20-7.36 (4H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 8.15-8.16 (1H, m).

【0680】

参考例307

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン (436 mg) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.28 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (418 mg、収率77%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.88-2.92 (3H, m), 3.77 (3H, s), 4.49-4.54 (2H, m), 6.42-6.47 (2H, m), 6.68-6.72 (1H, m), 7.22-7.38 (4H, m), 7.45-7.48 (1H, m).

【0681】

参考例308

({5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- {5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン (1.17 g) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.7 mL) を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (1.52 g、収率定量的)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, brs), 2.91 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 6.55-6.63 (1H, m), 6.94-7.18 (6H, m), 7.27-7.30 (1H, m).

【0682】

参考例309

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1- (2-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

水素化リチウムアルミニウム (972 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 懸濁液に氷冷下、塩化アルミニウム (1.14 g) をアルゴン雰囲気下で加え、室温で30分攪拌した。5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1- (2-フルオロフェニル) -N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1.55 g) を氷冷下、反応液に加え、氷冷下1時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (2.11 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (2.11 mL) 及び水 (6.33 mL) を加えた後、セライト及び無

10

20

30

40

50

水硫酸マグネシウムを加え、室温で30分撹拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.96 mL)を室温に加えた。室温で2時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=19:1→11:9)で精製することにより表題化合物を淡黄色油状物として得た(1.19 g、収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.90 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 7.11–7.36 (6H, m), 7.37–7.52 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)。

【0683】

10

参考例310

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

水素化リチウムアルミニウム(350 mg)のテトラヒドロフラン(40 mL)懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム(3.69 g)を加えた。同温度で15分間撹拌した後、1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(1.75 g)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液を氷冷下滴下し、室温で2時間撹拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.21 g)を加えて10分間撹拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(1.32 g、収率62%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.88 (3H, br), 4.45 (2H, br), 6.60 (1H, brd), 7.14–7.50 (6H, m), 7.99–8.00 (1H, m)。

【0684】

参考例311

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-2-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

30

塩化アルミニウム(594 mg)のテトラヒドロフラン(8 mL)懸濁液に水素化リチウムアルミニウム(175 mg)を0℃でゆっくりと加え、同温度で15分間撹拌した。得られた懸濁液に5-[(ピリジン-2-イル) チオ] -1-(2-クロロフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(464 mg)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を0℃で滴下し、室温で6時間撹拌した。反応混合物に8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の酢酸エチル(5 mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(0.25 mL)を加え、混合物を室温で12時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た(198 mg、収率35%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.90–2.94 (3H, m), 4.50–4.54 (2H, m), 6.70–6.75 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.97–7.01 (1H, m), 7.20–7.36 (3H, m), 7.43–7.60 (2H, m), 8.31–8.33 (1H, m)。

【0685】

参考例312

50

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

水素化リチウムアルミニウム (96 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (1.0 g) を加えた。同温度で 15 分間攪拌した後、5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (478 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ - tert - ブチル (330 mg) を加えて 15 分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (475 mg 、収率 81 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s) , 2.90 (3H, brs) , 4.47 (2H, br) , 6.62 (1H, br) , 7.05 - 7.19 (3H, m) , 7.24 - 7.35 (2H, m) , 8.03 - 8.04 (1H, m) .

【 0686 】

参考例 313

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

水素化リチウムアルミニウム (62 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (655 mg) を加えた。同温度で 15 分間攪拌した後、5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (312 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ - tert - ブチル (215 mg) を加えて 30 分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (328 mg 、収率 86 %) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s) , 2.89 (3H, brs) , 4.45 (2H, br) , 6.60 (1H, br) , 6.91 - 6.99 (2H, m) , 7.16 - 7.19 (1H, m) , 7.23 - 7.35 (2H, m) , 8.01 - 8.02 (1H, m) .

【 0687 】

参考例 314

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

水素化リチウムアルミニウム (90 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (952 mg) を加えた。同温度で 15 分間攪拌した後、5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (457 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液を氷冷下滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ - tert - ブチル (312 mg) を加えて 1 時間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (530 mg 、収率 95 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 6.59 (1H, br), 7.04–7.19 (4H, m), 7.26–7.35 (1H, m), 8.05–8.06 (1H, m).

【0688】

参考例 315

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

水素化リチウムアルミニウム (174mg) のテトラヒドロフラン (15mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (1.8g) を加えた。同温度で15分間攪拌した後、5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (862mg) のテトラヒドロフラン (10mL) 懸濁液を氷冷下滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (600mg) を加えて15分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=7:1→3:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (1.0g、収率94%)

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.27–2.28 (3H, m), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 6.59 (1H, br), 7.04–7.16 (3H, m), 7.23–7.33 (2H, m), 7.99–8.00 (1H, m).

【0689】

参考例 316

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

水素化リチウムアルミニウム (170mg) のテトラヒドロフラン (15mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (1.0g) を加えた。同温度で15分間攪拌した後、5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (843mg) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (587mg) を加えて15分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (882mg、収率85%)

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 4.45 (2H, br), 6.58 (1H, br), 6.96–7.00 (2H, m), 7.11–7.17 (2H, m), 7.29–7.33 (1H, m), 8.01–8.02 (1H, m).

【0690】

参考例 317

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

20

30

40

50

水素化リチウムアルミニウム (193 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (2.0 g) を加えた。同温度で10分間攪拌した後、5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (956 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (665 mg) を加えて15分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (978 mg、収率83%)

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.45 (2H, br), 6.57 (1H, br), 7.01-7.07 (2H, m), 7.14-7.25 (2H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 8.01-8.02 (1H, m).

【0691】

参考例 318

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

20

水素化リチウムアルミニウム (497 mg) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (5.24 g) を加えた。同温度で30分間攪拌した後、5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.47 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えた後に、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.43 g) を加え、1時間攪拌した。反応液に6 mol/L 塩酸を加え、水層と有機層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=19:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (2.84 g、収率93%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.85 (3H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 2.88 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 6.58 (1H, d, $J=18.9\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.07-7.23 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$).

【0692】

参考例 319

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

40

水素化リチウムアルミニウム (534 mg) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (5.6 g) を加えた。同温度で15分間攪拌した後、5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.7 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.8 g) を加えて10分間攪拌した。酢酸エチル層

50

を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（3.0 g、収率93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.44 (2H, br), 6.56 (1H, br), 6.81–6.84 (1H, m), 7.04–7.10 (1H, m), 7.15–7.25 (2H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 8.02 (1H, br).

【0693】

参考例320

（{1-（2-クロロ-3-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ}-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

水素化リチウムアルミニウム（222 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム（2.3 g）を加えた。同温度で15分間攪拌した後、1-（2-クロロ-3-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ}-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（1.2 g）のテトラヒドロフラン（10 mL）懸濁液を氷冷下滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（765 mg）を加えて15分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（1.3 g、収率90%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.45 (2H, br), 6.62 (1H, br), 7.02–7.09 (1H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.25–7.36 (3H, m), 8.01–8.02 (1H, m).

【0694】

参考例321

（{1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ}-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

30

水素化リチウムアルミニウム（60 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム（635 mg）を加えた。同温度で5分間攪拌した後、1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ}-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（343 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）溶液を氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を再び氷冷し、8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル（208 mg）を加えて15分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（258 mg、収率67%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 6.60 (1H, br), 7.00–7.05 (1H, m), 7.12–7.19 (2H, m), 7.34–7.46 (2H, m), 8.03–8.05 (1H, m).

【0695】

参考例322

（{1-（2-クロロフェニル）-5-〔（ピリジン-3-イル）チオ}-1H-ピラゾ

50

ールー3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(152mg)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液(0.5mL)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(55mg)を加えた。室温で3時間攪拌した後、水を加えて、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル(126mg)を加えて10分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た(190mg、収率92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, br), 4.45 (2H, br), 6.58 (1H, br), 7.10-7.15 (1H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.35-7.47 (3H, m), 8.25-8.26 (1H, m), 8.39-8.40 (1H, m).

【0696】

参考例323

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(181mg)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液(0.5mL)を室温で加えた。1時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウムを加えて、更に室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルを加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(142mg)を加えて1時間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(172mg、収率71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.91 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 6.67 (1H, br), 7.04-7.08 (1H, m), 7.22-7.48 (4H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 8.24-8.25 (1H, m).

【0697】

参考例324

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(270mg)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液(3mL)を室温で加えた。2時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(97mg)を加えて、更に室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルを加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(224mg)を加えて15分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:2)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た(279mg、収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.94 (3H, br), 4.52 (2H, br), 6.70 (1H, br), 6.85-6.88 (2H, m), 7.

1.9–7.23 (2H, m), 7.34–7.40 (1H, m), 7.45–7.48 (1H, m), 8.33–8.36 (1H, m).

【0698】

参考例325

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (94 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.3 mL) を室温で加えた。3時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウムを加えて、更に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水と炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルを加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (75 mg) を加えて30分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 1:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (78.4 mg、収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.94 (3H, br), 4.52 (2H, br), 6.65–6.67 (1H, m), 6.72–6.73 (1H, m), 7.21–7.30 (3H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.45–7.48 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

【0699】

参考例326

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メトキシピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メトキシピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (228 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.7 mL) を室温で加えた。2時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウムを加えて、更に室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルを加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (173 mg) を加えて1時間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 3:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (237 mg、収率78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, m), 2.94 (3H, br), 3.86 (3H, s), 4.51 (2H, br), 6.28–6.29 (1H, m), 6.46–6.48 (1H, m), 6.70 (1H, br), 7.23–7.30 (2H, m), 7.34–7.40 (1H, m), 7.46–7.49 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

【0700】

参考例327

({1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (588 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.8 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を再びテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (200 mg) を加えた。室温で3時間攪拌した後、水を加えて、溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、

二炭酸ジ-tert-ブチル (461 mg) を加えて 30 分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:1 → 2:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (528 mg、収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, br), 4.45 (2H, br), 6.61 (1H, br), 7.03–7.07 (1H, m), 7.12–7.16 (1H, m), 7.24–7.28 (2H, m), 7.37–7.41 (1H, m), 8.27–8.28 (1H, m), 8.41–8.42 (1H, m)。

【0701】

参考例 328

1-(2-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

1-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (46 mg) に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (3 mL) を加えた。室温で 3 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た (40.2 mg、収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (3H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 6.79 (1H, brs), 7.09 (1H, t, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.22–7.31 (1H, m), 7.31–7.46 (3H, m), 7.48–7.64 (5H, m)。

【0702】

参考例 329

1-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

1-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (144 mg) に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (3 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た (136 mg、収率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (3H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.75 (3H, s), 6.75–6.84 (1H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.06–7.16 (3H, m), 7.22–7.41 (3H, m), 7.48–7.59 (2H, m)。

【0703】

参考例 330

5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-N-メチル-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (500 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (5 mL) を室温で加え、4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 2:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た (489 mg、収率 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 2.96 (3H, d, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 3.70 (3H, s), 6.79 (1H, br), 6.86–6.88 (1H, m), 7.05–7.11 (3H, m), 7.19–7.30 (3H, m), 7.40–7.45 (1H, m), 7.61 (1H, s)。

【0704】

参考例 331

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ルー 3-カルボン酸エチル (300 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に 40% メチルアミン-メタノール溶液 (1 mL) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た (279 mg、収率 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (3H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.73–6.80 (1H, m), 6.98–7.06 (2H, m), 7.42–7.50 (2H, m), 7.51–7.57 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.59–7.67 (3H, m)。

【0705】

参考例 332

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-N-メチルー1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

10

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-N-メチルー1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (356 mg) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (732 mg) を 0℃ で加え、混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を無色固体として得た (362 mg、収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (3H, s), 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.78 (1H, br s), 7.06–7.08 (1H, m), 7.25–7.24 (3H, m), 7.46–7.52 (1H, m), 7.63–7.67 (2H, m), 8.25–8.26 (1H, m)。

20

【0706】

参考例 333

N-メチルー1-(2-メチルフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-N-メチルー1-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (352 mg)、メチルボロン酸 (537 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (50 mg) および炭酸カリウム (151 mg) のシクロペンチルメチルエーテル (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) の混合溶媒の懸濁液を 80℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより、表題化合物を無色固体として得た (155 mg、収率 46%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, s), 2.63 (s, 3H), 2.96 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.79 (1H, br s), 7.07–7.10 (1H, m), 7.14–7.17 (1H, m), 7.23–7.30 (2H, m), 7.44–7.52 (1H, m), 7.58–7.62 (2H, m), 8.38–8.39 (1H, m)。

40

【0707】

参考例 334

[1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.1 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (5.8 mL) を滴下した。反応液を -20℃ で 1 時間攪拌した後、1 mol/L 塩酸を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食

50

塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（970mg、収率99%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03–2.08 (1H, m), 4.76 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.33–7.37 (1H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.52–7.56 (2H, m), 7.58–7.64 (1H, m), 7.85–7.91 (1H, m), 8.33–8.35 (1H, m).

【0708】

参考例335

1-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（フェニルスルホニル）-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

10

[1-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（フェニルスルホニル）-1H-ピラゾール-3-イル] メタノール（970mg）をトルエン（10mL）に溶解し、二酸化マンガン（1.7g）を加えて、90℃で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝3：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（900mg、収率93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40–7.50 (3H, m), 7.53–7.58 (3H, m), 7.63–7.68 (1H, m), 7.93–7.99 (1H, m), 8.40–8.43 (1H, m), 9.99 (1H, s).

20

【0709】

参考例336

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（1.17g）及び3-クロロ過安息香酸（1.93g）を用いて参考例268と同様の操作を行い、表題化合物を白色粉末として得た（1.13g、収率90%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 7.04–7.19 (2H, m), 7.23–7.46 (3H, m), 7.47–7.63 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

30

【0710】

参考例337

{[1-（2-フルオロフェニル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-（2-フルオロフェニル）-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（250mg）のメタノール（5mL）溶液にトリエチルアミン（0.145mL）を加え、窒素雰囲気下で10%パラジウム-炭素（50%含水晶、50mg）を加えた後、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し残留物を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝7：3→酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（199mg、収率86%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 7.02–7.19 (2H, m), 7.22–7.31 (1H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.47–7.59 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.79 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$).

【0711】

50

参考例 338

({ 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル ({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (170 mg)、メチルボロン酸 (27.5 mg)、炭酸カリウム (146 mg) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (41 mg) を 1, 4 - ジオキサン (4 mL) に懸濁させ、窒素雰囲気下 80 °C で 18 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、無水硫酸ナトリウム及びセライトを加え、30 分攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 3) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (75 mg、収率 46 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 2.77 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 4.47 (2H, brs), 7.03 - 7.14 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 - 7.31 (1H, m), 7.33 - 7.43 (1H, m), 7.48 - 7.57 (1H, m), 7.63 - 7.73 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【0712】

参考例 339

({ 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [(6 - メトキシピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル ({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (72 mg) のメタノール (1 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (32.4 mg) を加えた。室温で 0.5 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 2 : 3) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (66.5 mg、収率 93 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (9H, s), 2.90 (3H, brs), 3.98 (3H, s), 4.40 - 4.51 (2H, m), 6.67 - 6.72 (1H, m), 6.99 - 7.15 (2H, m), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.43 (1H, m), 7.47 - 7.62 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

【0713】

参考例 340

({ 5 - [(6 - エトキシピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル ({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (110 mg) のエタノール (1.5 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (62.4 mg) を加えた。室温で 18 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 97 : 3 → 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (108 mg、収率 96 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.48 (2H, brs), 6.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.97 - 7.14 (2H, m), 7.20 - 7.32 (1H, m), 7.34 - 7.44 (1H, m), 7.45 - 7.64 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

【0714】

参考例 341

({ 5 - [(6 - シアノピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

ル) - 1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル
 ({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロフェ
 ニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル
 (120mg) のジメチルスルフォキシド (0.75mL) 及び水 (0.15mL) の混
 合溶媒中の混合物に、シアン化ナトリウム (14.7mg) 及び1, 4-ジアザビシクロ
 [2. 2. 2] オクタン (5.6mg) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に水
 を加えて希釈後、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=17:3→1:3) で精製することにより、表題化
 合物を白色粉末として得た (74mg, 収率62%)。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.90 (3H, brs), 4.
 49 (2H, brs), 7.06-7.23 (2H, m), 7.27-7.44 (2H
 , m), 7.51-7.62 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.2, 0.8
 Hz), 7.92-8.01 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=1.5Hz)。

【0715】

参考例342

({5- [(3-ブロモフェニル) スルホニル] -1- (2-クロロフェニル) -1H-
 ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(3-ブロモフェニル) チオ] -1- (2-クロロフェニル) -1H-ピラ
 ザール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (523mg) の酢
 酸エチル (6mL) 溶液に、3-クロロ過安息香酸 (838mg) を0℃で加え、混合物
 を室温で12時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
 出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開
 溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物
 として得た (326mg, 収率58%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.
 49 (2H, brs), 7.07 (1H, brs), 7.23-7.52 (7H, m)
 , 7.66-7.69 (1H, m)。

【0716】

30

参考例343

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(3-シアノフェニル) スルホニル] -1H-
 ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(3-ブロモフェニル) スルホニル] -1- (2-クロロフェニル) -1H-
 ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (318mg)
 、シアン化亜鉛 (40mg) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム
 (0) (70mg) の混合物をN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 中、100℃で
 3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。
 抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
 で乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘ
 キサン-酢酸エチル=2:1) で精製することにより、表題化合物を無色固体として得た
 (227mg, 収率79%)。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.
 48 (2H, brs), 7.15 (1H, brs), 7.31-7.35 (1H, m)
 , 7.45-7.56 (5H, m), 7.76-7.84 (2H, m)。

【0717】

参考例344

{ [1- (2-クロロフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピラ
 ザール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(ピリジン-3-イル) チオ] -1H-ピラ

50

ゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (190 mg) をアセトニトリル (5 mL) および水 (5 mL) の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリウム (1.0 g) を室温で加えた。2時間攪拌した後、さらに過炭酸ナトリウム (3.0 g) を加えて、3時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (123 mg、収率60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.50 (2H, br), 7.13 (1H, br), 7.30-7.34 (2H, m), 7.41-7.51 (3H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m), 8.76-8.78 (1H, m).

【0718】

参考例345

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル ({1-(2-クロロフェニル)-5-[(5-フルオロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (172 mg) をアセトニトリル (5 mL) および水 (10 mL) の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリウム (3.6 g) を室温で加えた。18時間攪拌した後、さらに過炭酸ナトリウム (7.2 g) を加えて、8時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=19:1→7:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (117 mg、収率64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.50 (2H, br), 7.16 (1H, br), 7.32-7.36 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.63-8.64 (1H, m).

【0719】

参考例346

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル ({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.32 g) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (2.72 g) を加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→6:1) で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た (1.32 g、収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, s), 4.49 (2H, s), 7.14 (1H, br), 7.32-7.38 (2H, m), 7.42-7.54 (3H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0720】

参考例347

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル ({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (

10

20

30

40

50

414 mg)、トリメチルボロキシン(104 mg)、炭酸カリウム(173 mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(96.1 mg)をテトラヒドロフラン(10 mL)に懸濁し、72時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(76.6 mg、収率19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.62 (3H, s), 2.87 (3H, br), 4.49 (2H, br), 7.08 (1H, br), 7.16 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.32–7.35 (1H, m), 7.40–7.52 (3H, m), 7.60–7.64 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

【0721】

参考例348

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル(209 mg)のメタノール(2 mL)溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(2 mL)を室温に加えた。1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(204 mg、収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.87 (3H, brs), 3.97 (3H, s), 4.49 (2H, brs), 6.64–6.68 (1H, m), 7.05 (1H, br), 7.32–7.36 (1H, m), 7.39–7.54 (4H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0722】

参考例349

{[1-(2-クロロフェニル)-5-(ピリジン-4-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(ピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル(279 mg)をアセトニトリル(5 mL)および水(5 mL)の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリウム(6.1 g)を室温に加えた。4時間攪拌した後、さらに過炭酸ナトリウム(6.1 g)を加えて、18時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(152 mg、収率51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, br), 4.50 (2H, br), 7.16 (1H, br), 7.26–7.35 (3H, m), 7.39–7.51 (3H, m), 8.69–8.71 (2H, m).

【0723】

参考例350

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(2-クロロフェニル)-5-[(2-メチルピリジン-4-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル(78 mg)をアセトニトリル(5 mL)および水(5 mL)の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム（１．７ｇ）を室温で加えた。４時間攪拌した後、さらに過炭酸ナトリウム（１．７ｇ）を加えて、１８時間攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノン酢酸エチル＝４：１→２：１）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（６０ｍｇ、収率７１％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５１（９Ｈ，ｓ），２．５４（３Ｈ，ｓ），２．８８（３Ｈ，ｂｒ ｓ），４．４９（２Ｈ，ｂｒ ｓ），７．０７－７．１５（３Ｈ，ｍ），７．３２－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．４２－７．５０（３Ｈ，ｍ），８．５６（１Ｈ，ｄ， $J=5.1\text{ Hz}$ ）。

【０７２４】

参考例３５１

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（２－メトキシピリジン－４－イル）スルホニル}－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（２－メトキシピリジン－４－イル）チオ}－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（２３７ｍｇ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液に３－クロロ過安息香酸（４９４ｍｇ）を加えた。室温で４８時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノン酢酸エチル＝９：１→４：１）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（１９５ｍｇ、収率７７％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５１（９Ｈ，ｓ），２．８９（３Ｈ，ｂｒ），３．９４（３Ｈ，ｓ），４．４９（２Ｈ，ｂｒ），６．６６（１Ｈ，ｂｒ ｓ），６．８９－６．９１（１Ｈ，ｍ），７．１２（１Ｈ，ｂｒ），７．２８－７．４９（４Ｈ，ｍ），８．２０（１Ｈ，ｄ， $J=6.0\text{ Hz}$ ）。

【０７２５】

参考例３５２

{〔１－（２－クロロフェニル）－５－（ピリジン－２－イルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（ピリジン－２－イル）チオ}－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（１２４ｍｇ）の酢酸エチル（３ｍＬ）溶液に、３－クロロ過安息香酸（２１３ｍｇ）を０℃で加え、混合物を室温で２日間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノン酢酸エチル＝１：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（１０６ｍｇ、収率７９％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ），２．８９（３Ｈ，ｂｒ ｓ），４．４６（２Ｈ，ｂｒ ｓ），７．２０（１Ｈ，ｓ），７．２９－７．４９（５Ｈ，ｍ），７．５６－７．６０（１Ｈ，ｍ），７．７２－７．７８（１Ｈ，ｍ），８．６５－８．６７（１Ｈ，ｍ）。

【０７２６】

参考例３５３

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（６－メチルピリジン－２－イル）スルホニル}－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（６－メチルピリジン－２－イル）チオ}－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（４５９ｍｇ）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液に、３－クロロ過安息香酸（７４７ｍｇ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸

10

20

30

40

50

エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝１：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（３８１ｍｇ、収率７８％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ），２．５６（３Ｈ，ｓ），２．８０－２．９０（３Ｈ，ｍ），４．６４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２７－７．４９（６Ｈ，ｍ），７．５７－７．６３（１Ｈ，ｍ）。

【０７２７】

参考例３５４

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（５－メチルピリジン－２－イル）スルホニル]－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

10

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（５－メチルピリジン－２－イル）チオ]－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル（６５４ｍｇ）の酢酸エチル（６ｍＬ）溶液に、３－クロロ過安息香酸（９０４ｍｇ）を０℃で加え、混合物を室温で１４時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝２：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（４２４ｍｇ、収率７２％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ），２，４２（３Ｈ，ｓ），２．８８（３Ｈ，ｂｒｓ），４．４６（２Ｈ，ｂｒｓ），７．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２５－７．５３（６Ｈ，ｍ），８．４７（１Ｈ，ｓ）。

20

【０７２８】

参考例３５５

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（６－メトキシピリジン－２－イル）スルホニル]－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

（{１－（２－クロロフェニル）－５－〔（６－メトキシピリジン－２－イル）チオ]－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル（４１２ｍｇ）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液に、３－クロロ過安息香酸（６４９ｍｇ）を０℃で加え、混合物を室温で１４時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝２：１）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（４０６ｍｇ、収率９２％）。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : １．５０（９Ｈ，ｓ），２．８９（３Ｈ，ｂｒｓ），３．８５（３Ｈ，ｓ），４．５２（２Ｈ，ｂｒｓ），６．８６－６．８９（１Ｈ，ｍ），７．１３－７．２５（２Ｈ，ｍ），７．２８－７．４１（４Ｈ，ｍ），７．５２－７．５７（１Ｈ，ｍ）。

【０７２９】

参考例３５６

（{５－〔（６－クロロピリジン－３－イル）スルホニル]－１－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル

40

（{５－〔（６－クロロピリジン－３－イル）チオ]－１－（２，３－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル}メチル）メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル（４７５ｍｇ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液に３－クロロ過安息香酸（９７８ｍｇ）を加えた。室温で１８時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル＝４：１→２：１）で精製することにより、表

50

題化合物を無色油状物として得た（488mg、収率96%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 7.03–7.28 (3H, m), 7.33–7.43 (2H, m), 7.77–7.81 (1H, m), 8.43–8.44 (1H, m).

【0730】

参考例357

{[1-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (222mg) とトリエチルアミン (0.1mL) のエタノール (3mL) およびテトラヒドロフラン (3mL) の混合溶媒の溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水品、25mg) を加えた。混合物を水素雰囲気下室温で1時間攪拌した後、不溶物をろ過し、ろ液減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (210mg、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, brs), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.11–7.24 (3H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.67–8.68 (1H, m), 8.80–8.82 (1H, m).

【0731】

参考例358

({5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,3-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (488mg)、炭酸カリウム (162mg) およびメチルボロン酸 (176mg) をシクロペンチルメチルエーテル (5mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (113mg) を加えて、更に脱気した。110℃で1時間半攪拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (71mg、収率15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.45 (2H, br), 7.08 (1H, br), 7.16–7.38 (4H, m), 7.67–7.73 (1H, m), 8.52–8.53 (1H, m).

【0732】

参考例359

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (328mg) の酢酸エチル (10mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (674mg) を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（340mg、収率97％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.45 (2H, br), 6.86–6.93 (1H, m), 6.99–7.13 (2H, m), 7.33–7.43 (2H, m), 7.73–7.81 (1H, m), 8.43–8.45 (1H, m).

【0733】

参考例360

（{5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（340mg）、炭酸カリウム（141mg）およびメチルボロン酸（204mg）をシクロペンチルメチルエーテル（5mL）に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）（79mg）を加えて、更に脱気した。110℃で2時間撹拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（129mg、収率39％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.44 (2H, br), 6.82–6.89 (1H, m), 6.97–7.10 (2H, m), 7.21–7.25 (1H, m), 7.32–7.39 (1H, m), 7.70–7.73 (1H, m), 8.55–8.56 (1H, m).

【0734】

参考例361

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-ブロモフェニル)チオ]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（1.52g）の酢酸エチル（15mL）溶液に、3-クロロ過安息香酸（2.74g）を0℃で加え、混合物を室温で14時間撹拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（1.38g、収率89％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, brs), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.03–7.11 (3H, m), 7.19–7.28 (1H, m), 7.30–7.35 (1H, m), 7.54–7.60 (2H, m), 7.71–7.73 (1H, m).

【0735】

参考例362

{[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（747mg）とトリエチルアミン（0.2mL）のエタノール（10mL）溶液に10%パラジウム-炭素（50%含水品、81mg）を加えた。混合物を水素雰囲気下室温で14

10

20

30

40

50

時間攪拌した後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（572mg、収率89%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, brs), 2.88 (3H, brs), 4.43 (2H, brs), 6.97–7.06 (3H, m), 7.14–7.22 (1H, m), 7.40–7.45 (2H, m), 7.56–7.62 (3H, m).

【0736】

参考例363

（{5-[(3-シアノフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（578mg）、シアン化亜鉛（68mg）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（123mg）の混合物をN,N-ジメチルホルムアミド（6mL）中、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝2：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（462mg、収率88%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, brs), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.04–7.13 (3H, m), 7.25–7.30 (1H, m), 7.58–7.63 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.83–7.88 (2H, m).

【0737】

参考例364

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（530mg）の酢酸エチル（10mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（1.1g）を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1→2：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（529mg、収率93%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.45 (2H, br), 7.06–7.30 (4H, m), 7.40–7.43 (1H, m), 7.81–7.83 (1H, m), 8.47–8.48 (1H, m).

【0738】

参考例365

{[1-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（272mg）とトリエチルアミン（0.1mL）のエタノール（5mL）およびテトラヒドロフラン（5mL）の混合溶媒の溶液に10%パラジウム-炭素（50%含水品、38mg）を加えた。混合物を水素雰囲気下室温で1時間攪拌した後、不溶物をろ過

10

20

30

40

50

し、ろ液減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をトルエン（10 mL）に溶解し、二酸化マンガ（530 mg）を加え、混合物を90℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（218 mg、収率85%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, brs), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.02–7.27 (4H, m), 7.37–7.42 (1H, m), 7.86–7.89 (1H, m), 8.71–8.72 (1H, m), 8.80–8.82 (1H, m).

10

【0739】

参考例366

（{5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2,5-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（529 mg）、炭酸カリウム（176 mg）およびメチル硼酸（317 mg）をシクロペンチルメチルエーテル（10 mL）およびテトラヒドロフラン（5 mL）の混合溶媒に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）（123 mg）を加えて、更に脱気した。110℃で1時間半攪拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1）および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（154 mg、収率30%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 7.00–7.11 (3H, m), 7.19–7.25 (2H, m), 7.73–7.77 (1H, m), 8.58–8.59 (1H, m).

30

【0740】

参考例367

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（1.0 g）の酢酸エチル（15 mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（2.1 g）を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1）で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た（1.0 g、収率94%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.51 (9H, s), 2.18–2.19 (3H, m), 2.89 (3H, brs), 4.48 (2H, br), 7.10–7.25 (3H, m), 7.33–7.39 (2H, m), 7.71–7.74 (1H, m), 8.26–8.27 (1H, m).

【0741】

参考例368

（{5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2-フルオロ-3-

50

メチルフェニル) - 1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g)、炭酸カリウム (335 mg) およびメチルボロン酸 (1.2 g) をシクロペンチルメチルエーテル (15 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (233 mg) を加えて、更に脱気した。110℃で1時間半撹拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→3:1) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (503 mg、収率52%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.15-2.16 (3H, m), 2.63 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.48 (2H, br), 7.05-7.23 (4H, m), 7.27-7.37 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.39-8.40 (1H, m).

【0742】

参考例369

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (882 mg) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (1.8 g) を加えた。室温で18時間撹拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た (837 mg、収率89%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 6.90-6.93 (1H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.38-8.39 (1H, m).

【0743】

参考例370

{ [1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (178 mg) とトリエチルアミン (0.08 mL) のエタノール (4 mL) 溶液に10%パラジウム-炭素 (50%含水晶、29 mg) を加えた。混合物を水素雰囲気下室温で1時間撹拌した後、不溶物をろ過し、ろ液減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をトルエン (3 mL) に溶解し、二酸化マンガン (40 mg) を加え、混合物を80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (155 mg、収率93%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, brs), 2.44 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 6.86-6.89 (1H, m)

, 7.03–7.06 (2H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 7.34–7.38 (1H, m), 7.81–7.84 (1H, m), 8.63–8.64 (1H, m), 8.77–8.80 (1H, m).

【0744】

参考例371

({5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (838 mg)、炭酸カリウム (280 mg) およびメチルボロン酸 (1.0 g) をシクロペンチルメチルエーテル (15 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (113 mg) を加えて、更に脱気した。100℃で1時間攪拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=6:1→3:1) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (417 mg、収率52%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.44 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.87 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 6.88–6.91 (1H, m), 7.03–7.05 (2H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.69–7.71 (1H, m), 8.51–8.52 (1H, m).

【0745】

参考例372

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-5-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1- (2-フルオロ-5-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (978 mg) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (2.0 g) を加えた。室温で18時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (938 mg、収率90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 4.47 (2H, br), 6.96–7.02 (1H, m), 7.07–7.15 (2H, m), 7.28–7.39 (2H, m), 7.75–7.77 (1H, m), 8.36–8.37 (1H, m).

【0746】

参考例373

({5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-5-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-5-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (938 mg)、炭酸カリウム (314 mg) およびメチルボロン酸 (1.1 g) をシクロペンチルメチルエーテル (15 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (218 mg) を加

10

20

30

40

50

えて、更に脱気した。100℃で3時間攪拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4：1→1：1）および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（396mg、収率44%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 6.96 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.04–7.07 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26–7.31 (1H, m), 7.67–7.71 (1H, m), 8.48–8.49 (1H, m).

10

【0747】

参考例374

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（2.84g）の酢酸エチル（25mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（6.04g）を加えた。室温で2時間半攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてさらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9：1→7：3）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（2.57g、収率85%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.59 (3H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 2.89 (3H, s), 4.47 (2H, brs), 6.84–6.95 (1H, m), 7.12 (1H, brs), 7.20–7.27 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$).

30

【0748】

参考例375

{[1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル（909mg）およびトリエチルアミン（372mg）をエタノール（10mL）に溶解し、水素雰囲気下（1気圧）で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=17：3→2：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（719mg、収率85%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 1.51 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.47 (2H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.86–7.00 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 7.19–7.26 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, $J=8.1, 4.9, 0.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$), 8.80 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$).

【0749】

50

参考例 376

({ 1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (1. 65 g) のテトラヒドロフラン (16 mL) 溶液に [1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニッケル (II) (181 mg) とメチルマグネシウムブロミド - ジエチルエーテル溶液 (5. 5 mL) を氷冷下で加えた後に、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 19 : 1 → 17 : 3) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 19 : 1 → 17 : 3) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (916 mg、収率 58%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 46 - 1. 55 (12 H, m), 2. 63 (3 H, s), 2. 88 (3 H, br s), 4. 47 (2 H, br s), 6. 90 - 6. 99 (1 H, m), 7. 09 (1 H, br s), 7. 13 - 7. 26 (3 H, m), 7. 56 (1 H, dd, J = 8. 3, 2. 3 Hz)。

【 0750 】

参考例 377

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) チオ] - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (3. 0 g) の酢酸エチル (30 mL) 溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (6. 3 g) を加えた。室温で 18 時間撹拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た (3. 1 g、収率 94%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 51 (9 H, s), 1. 63 (3 H, s), 2. 88 (3 H, br s), 4. 47 (2 H, br), 6. 82 - 6. 85 (1 H, m), 7. 11 - 7. 20 (3 H, m), 7. 34 - 7. 37 (1 H, m), 7. 65 - 7. 68 (1 H, m), 8. 36 - 8. 37 (1 H, m)。

【 0751 】

参考例 378

{ [1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (419 mg) およびトリエチルアミン (171 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、水素雰囲気下 (1 気圧) で 1 時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をトルエン (5 mL) に溶解し、二酸化マンガン (368 mg) を加えて 80 °C で 2 時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た (194 mg、収率 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.57 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.47 (2H, br), 6.77–6.80 (1H, m), 7.05–7.20 (3H, m), 7.32–7.36 (1H, m), 7.71–7.74 (1H, m), 8.62–8.63 (1H, m), 8.79–8.80 (1H, m).

【0752】

参考例379

({5-[(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({5-[(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g)、炭酸カリウム (348 mg) およびメチルボロン酸 (1.3 g) をシクロペンチルメチルエーテル (10 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (243 mg) を加えて、更に脱気した。100℃で1時間半撹拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1→1:1)および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→1:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (294 mg、収率29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 1.64 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.87 (3H, brs), 4.47 (2H, br), 6.72–6.75 (1H, m), 7.07 (1H, br), 7.14–7.18 (3H, m), 7.58–7.61 (1H, m), 8.48–8.49 (1H, m).

【0753】

参考例380

{ [1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル) -5-(ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル) -5-[(ピリジン-3-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (528 mg) をアセトニトリル (10 mL) および水 (10 mL) の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリウム (5.6 g) を室温に加えて、18時間撹拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (390 mg、収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.49 (2H, br), 7.14 (1H, br), 7.26–7.45 (4H, m), 7.74–7.77 (1H, m), 8.61–8.62 (1H, m), 8.80–8.81 (1H, m).

【0754】

参考例381

({1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル) -5-[(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル) -5-[(6-クロロピリジン-3-イル) チオ] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.3 g) の酢酸エチル (15 mL) 溶液に3-クロロ過安息香酸 (2.5 g) を加えた。室温で18時間撹拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄

10

20

30

40

50

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た（1.1 g、収率79%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, br s), 4.46 (2H, br), 7.03–7.28 (3H, m), 7.33–7.43 (2H, m), 7.77–7.81 (1H, m), 8.43–8.44 (1H, m).

【0755】

参考例382

（{1-（2-クロロ-3-フルオロフェニル）-5-〔（6-メチルピリジン-3-イル）スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

（{1-（2-クロロ-3-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（920 mg）、および〔1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン〕ジクロロニックル（II）（97 mg）のテトラヒドロフラン（10 mL）懸濁液に、35%メチルマグネシウムブロミド-エーテル溶液（3 mL）を0℃で滴下した。室温で3時間攪拌した後、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（613 mg、収率15%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.63 (3H, s), 2.87 (3H, br s), 4.48 (2H, br), 7.10 (1H, br), 7.18 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.31–7.45 (3H, m), 7.61–7.65 (1H, m), 8.45–8.46 (1H, m).

【0756】

参考例383

（{1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

30

（{1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（258 mg）の酢酸エチル（5 mL）溶液に3-クロロ過安息香酸（512 mg）を加えた。室温で1時間半攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（226 mg、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.87 (3H, br s), 4.47 (2H, br s), 7.10 (1H, br), 7.23–7.28 (2H, m), 7.33–7.40 (2H, m), 7.75–7.79 (1H, m), 8.36–8.38 (1H, m).

40

【0757】

参考例384

（{1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（6-メチルピリジン-3-イル）スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル

（{1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（226 mg）、炭酸カリウム（121 mg）およびメチルボロン酸（13

50

1 mg) をシクロペンチルメチルエーテル (5 mL) に懸濁し、アルゴン雰囲気下充分脱気した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (51 mg) を加えて、更に脱気した。110℃で1時間半撹拌した後、室温まで冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 → 4:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (91 mg、収率42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.87 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 7.09 (1H, br), 7.19–7.36 (4H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 8.50–8.51 (1H, m)。

【0758】

参考例385

2-クロロ-3-ヒドラジノピリジン塩酸塩

2-クロロピリジン-3-アミン (5.0 g) の濃塩酸 (65 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (3.5 g) の水 (8 mL) 溶液を-10℃で滴下して加え、同温度で1時間撹拌した。塩化スズ (II) (14.8 g) の濃塩酸 (16 mL) 溶液を-10℃で滴下して加え、0℃で2時間撹拌した。反応混合物に8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。不溶物をろ過した後、ろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を加え、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに懸濁し、固体をろ取することで、表題化合物を黄色固体として得た (5.9 g、収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.40–7.45 (1H, m), 7.50–7.55 (1H, m), 7.98–8.00 (1H, m), 8.38 (1H, br), 10.46 (3H, br)。

【0759】

参考例386

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

(3-クロロ-2-フルオロフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (5.0 g)、炭酸カリウム (7.0 g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (4.4 g) の混合物をエタノール (60 mL) 中、14時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、6 mol/L 塩酸を加えて処理し、エタノールを減圧留去した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液に8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に6 mol/L 塩酸を加え酸性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルで洗浄することにより、表題化合物を白色粉末として得た (3.6 g、収率50%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.93 (1H, s), 7.36–7.41 (1H, m), 7.53–7.58 (1H, m), 7.72–7.78 (1H, m), 12.12 (1H, brs)。

【0760】

参考例387

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

2-クロロ-3-ヒドラジノピリジン塩酸塩 (5.9 g)、炭酸カリウム (9.1 g) およびブター-2-イン二酸ジエチル (5.6 g) の混合物をエタノール (60 mL) 中、18時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、6 mol/L 塩酸を加えて処理し、エ

10

20

30

40

50

タノールを減圧留去した。残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝1：1→酢酸エチル）で精製することにより、表題化合物を淡褐色固体として得た（3.7 g、収率42%）。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.92 (1H, s), 7.61–7.66 (1H, m), 8.08–8.11 (1H, m), 8.57–8.59 (1H, m), 12.11 (1H, br).

【0761】

参考例388

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.4 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.8 mL) およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.8 g) を0℃で加えた。室温で10分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を褐色油状物として得た (2.7 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.23–7.47 (2H, m), 7.57–7.62 (1H, m).

【0762】

参考例389

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.63 mL) およびN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (1.5 g) を0℃で加えた。室温で10分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝19：1→7：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (1.5 g、収率98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=7.8$, 4.5 Hz), 7.88 (1H, dd, $J=7.8$, 1.8 Hz), 8.60 (1H, dd, $J=4.5$, 1.8 Hz).

【0763】

参考例390

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-({3-[(2-エチルヘキシル)オキシ]-3-オキソプロピル} チオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (2.7 g)、3-メルカプトプロピオン酸2-エチルヘキシル (1.3 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (0) (53 mg)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンチン (66 mg) およびN-エチルジイソプロピルアミン (1.9 mL) のトルエン (40 mL) 溶液を105℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝5：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（2.0 g、収率75%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–0.92 (6H, m), 1.23–1.38 (9H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.96–3.99 (2H, m), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.13–7.28 (1H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 7.52–7.57 (1H, m).

【0764】

参考例391

1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-〔（ピリジン-3-イル）チオ〕-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 10

1-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-（{3-〔（2-エチルヘキシル）オキシ〕-3-オキソプロピル}チオ）-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（840 mg）のエタノール（10 mL）溶液にナトリウムエトキシド（177 mg）を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧留去した後、トルエン（10 mL）に溶解し、3-ヨードピリジン（390 mg）を加えて脱気した。トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（16 mg）および4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンチン（20 mg）を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下110℃で18時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝9：1→3：1）で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た（455 mg、収率70%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.12–7.23 (3H, m), 7.41–7.50 (2H, m), 8.33 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$).

【0765】

参考例392

1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-〔（ピリジン-3-イル）チオ〕-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル 30

1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-（{3-〔（2-エチルヘキシル）オキシ〕-3-オキソプロピル}チオ）-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（1.04 g）のエタノール（10 mL）溶液にナトリウムエトキシド（292 mg）を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、3-ヨードピリジン（679 mg）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウム（0）（20 mg）、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンチン（26 mg）の混合物をトルエン（10 mL）およびエタノール（1 mL）の混合溶媒中、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（635 mg、収率79%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.11–7.24 (4H, m), 7.39–7.43 (1H, m), 7.49–7.60 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.44–8.46 (1H, m).

【0766】

参考例393

1-（3-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-〔（6-クロロピリジン-3-イル） 50

チオ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - ({ 3 - [(2 - エチルヘキシル) オキシ] - 3 - オキソプロピル } チオ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (2.42 g) のエタノール (25 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (688 mg) を 0 °C で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。残留物、2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン (1.27 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (45 mg)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンチン (58 mg) の混合物をトルエン (25 mL) 中、90 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (1.64 g、収率 80%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.13 - 7.25 (4H, m), 7.34 - 7.38 (1H, m), 7.51 - 7.56 (1H, m), 8.05 - 8.06 (1H, m).

【0767】

参考例 394

5 - [(3 - フルオロフェニル) チオ] - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (192 mg)、3 - フルオロチオフェノール (77 mg) および炭酸ナトリウム (80 mg) のトルエン (2.5 mL) 溶液を充分脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (23 mg) および 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンチン (29 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下 110 °C で 3 時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 49 : 1 → 17 : 3) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (143 mg、収率 79%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.74 (1H, dt, J = 8.9, 2.0 Hz), 6.79 - 6.85 (1H, m), 6.85 - 6.95 (1H, m), 7.19 (1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.23 (1H, s), 7.25 - 7.29 (1H, m), 7.73 (1H, ddd, J = 9.1, 7.6, 1.9 Hz), 8.22 - 8.37 (1H, m).

【0768】

参考例 395

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(3 - メトキシフェニル) チオ] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (192 mg)、3 - メトキシチオフェノール (84 mg) および炭酸ナトリウム (80 mg) のトルエン (2.5 mL) 溶液を充分脱気した後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (23 mg) および 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンチン (29 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下 110 °C で 5 時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 3 : 2) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (99 mg、収率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.56–6.60 (1H, m), 6.63 (1H, ddd, $J=7.8, 1.7, 1.0\text{ Hz}$), 6.73 (1H, ddd, $J=8.4, 2.5, 1.0\text{ Hz}$), 7.08–7.16 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.20–7.26 (1H, m), 7.71 (1H, ddd, $J=9.0, 7.5, 1.9\text{ Hz}$), 8.18–8.32 (1H, m).

【0769】

参考例 396

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (600 mg)、チオフェノール (182 mg) および炭酸セシウム (978 mg) のトルエン (10 mL) 溶液を充分脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14 mg) および 4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンチン (17 mg) を加えて、さらに脱気した。アルゴン雰囲気下 110℃ で 4 時間攪拌した後、反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (128 mg、収率 24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.06–7.09 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.22–7.27 (5H, m), 7.51 (1H, dd, $J=7.5, 1.8\text{ Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=4.5, 1.8\text{ Hz}$).

【0770】

参考例 397

{1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (628 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (4.4 mL) を -78℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を無色油状物として得た (555 mg、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.76 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.09–7.27 (3H, m), 7.35–7.41 (1H, m), 7.45–7.50 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.40–8.42 (1H, m), 1H 未検出。

【0771】

参考例 398

{1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.08 g) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (7 mL) を -78℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した後、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を無色油状物として得た (1.06 g、収率定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.69 (1H, s), 7.11–7.23 (3H, m), 7.32–7.36 (1H, m), 7.47–7.52 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

【0772】

参考例399

{5-[(3-フルオロフェニル)チオ]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール

水素化リチウムアルミニウム (57mg) のテトラヒドロフラン (3mL) 懸濁液に 5-[(3-フルオロフェニル)チオ]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イルカルボン酸エチル (364mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3mL) を氷冷下で滴下した。反応混合物を 0°C で2時間攪拌した後、 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を無色油状物として得た (187mg、収率51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.80 (2H, s), 6.70–6.77 (2H, m), 6.81 (1H, ddd, $J=7.9, 1.7, 0.8\text{ Hz}$), 6.83–6.91 (1H, m), 7.12–7.20 (1H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.67–7.76 (1H, m), 8.22–8.30 (1H, m)。

【0773】

参考例400

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イルカルボン酸エチル (455mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液を -78°C に冷却し、 1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (3.2mL) を滴下した。反応液を氷冷下3時間攪拌した後、硫酸ナトリウム10水和物を加えて、さらに室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物をトルエン (5mL) に溶解し、二酸化マンガン (696mg) を加えて、 80°C で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=4:1→2:1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (270mg、2工程収率68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05 (1H, dd, $J=8.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.12 (1H, s), 7.16–7.24 (2H, m), 7.45–7.51 (2H, m), 8.34 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.49 (1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$), 9.99 (1H, s)。

【0774】

参考例401

1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

{1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール (545mg) をトルエン (10mL) に溶解し、二酸化マンガン (952mg) を加えて、 100°C で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、表題化合物を淡黄色油状物として得た (467mg、収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11 (1H, s), 7.16–7.27 (3H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.53–7.59 (1H, m), 8.30–8.31 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m), 9.98 (1H, s)。

【0775】

10

20

30

40

50

参考例 402

1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

{1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール(1.1g)のジメチルスルホキシド(8mL)溶液にトリエチルアミン(8mL)と三酸化硫黄ピリジン錯体(1.5g)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1mol/L塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.91g、収率82%)。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 7.13(1H, s), 7.18-7.28(3H, s), 7.37-7.40(1H, m), 7.55-7.61(1H, m), 8.06(1H, d, J=2.7Hz), 9.98(1H, s).

【0776】

参考例 403

5-[(3-フルオロフェニル)チオ]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

{5-[(3-フルオロフェニル)チオ]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール(187mg)をトルエン(3mL)に溶解し、二酸化マンガン(510mg)を加えて、80℃で15時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を無色油状物として得た(166mg、収率89%)。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 6.76(1H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 6.81-6.86(1H, m), 6.87-6.98(1H, m), 7.15-7.24(2H, m), 7.27-7.35(1H, m), 7.76(1H, ddd, J=9.2, 7.6, 1.9Hz), 8.35(1H, dt, J=4.9, 1.5Hz), 10.01(1H, s).

【0777】

参考例 404

{1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(270mg)をテトラヒドロフラン(5mL)およびメタノール(2mL)の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液(0.84mL)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(78mg)を加えた。室温で4時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水および酢酸エチルを加え、二炭酸ジ-tert-ブチル(202mg)を加えて1時間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1)で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た(221mg、収率61%)。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.45-1.54(9H, m), 2.89(3H, brs), 4.45(2H, brs), 6.51-6.69(1H, m), 7.00(1H, dd, J=8.1, 2.9Hz), 7.06-7.23(2H, m), 7.34-7.49(2H, m), 8.30(1H, d, J=1.9Hz), 8.39-8.48(1H, m).

【0778】

参考例 405

{1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5- [(ピリジン-3-イル) チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (465 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (4 mL) の混合溶媒の溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.4 mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物のメタノール (4 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (63 mg) を0℃で加え、同温度で4時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の酢酸エチル (6 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.3 mL) を加えて30分間攪拌後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1) で精製することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (430 mg、収率69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 6.50-6.70 (1H, m), 7.08-7.21 (3H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.40-8.41 (1H, m)。

【0779】

参考例406

({1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ]-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5- [(6-クロロピリジン-3-イル) チオ]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (893 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) の混合溶媒の溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液 (2.4 mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) の混合溶媒の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (201 mg) を0℃で加え、同温度で30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液に1 mol/L塩酸を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。得られた水層が塩基性になるまで8 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の酢酸エチル (4 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.24 mL) を加えて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得た (545 mg、収率47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 6.57-6.63 (1H, m), 7.11-7.22 (3H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)。

【0780】

参考例407

({5- [(3-フルオロフェニル) チオ]-1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル

5- [(3-フルオロフェニル) チオ]-1- (2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (166 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にメチルアミン塩酸塩 (39 mg)、無水硫酸マグネシウム (94 mg) およびトリエチルアミン (58 mg) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (24 mg) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル (2 mL) および水 (2 mL) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (171 mg) を加えた。酢酸エチル層と水層に分離し、分離した水層を酢酸エチルで再度抽

10

20

30

40

50

出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→4：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（170 mg、収率75%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.92 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 6.54–6.74 (2H, m), 6.79 (1H, dd, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 6.85 (1H, td, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$), 7.11–7.19 (1H, m), 7.20–7.25 (1H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=9.2, 7.6, 1.9\text{ Hz}$), 8.25 (1H, dt, $J=4.7, 1.4\text{ Hz}$)

【0781】

参考例408

{[1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (221 mg) をアセトニトリル (2 mL) および水 (1 mL) の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリウム (771 mg) を室温に加えて、24時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝9：1→3：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（182 mg、収率77%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.48 (2H, brs), 7.07–7.19 (1H, m), 7.20–7.42 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.81 (1H, dd, $J=4.5, 1.5\text{ Hz}$)

【0782】

参考例409

{[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(ピリジン-3-イル)チオ]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル (425 mg) をアセトニトリル (8 mL) および水 (5 mL) の混合溶媒に懸濁し、過炭酸ナトリウム (4.6 g) を室温に加えた。反応混合物を18時間攪拌した後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝1：1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（381 mg、収率83%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.88 (3H, brs), 4.47 (2H, brs), 7.13 (1H, brs), 7.20–7.25 (1H, m), 7.30–7.40 (2H, m), 7.54–7.60 (1H, m), 7.77–7.80 (1H, m), 8.66–8.67 (1H, m), 8.80–8.82 (1H, m)

【0783】

参考例410

({1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル)メチルカルバミン酸 tert-ブチル

({1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-[(6-クロロピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル) チオ] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (545 mg) の酢酸エチル (8 mL) 溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (968 mg) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色結晶として得た (433 mg、収率 85%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.46 (2H, br), 7.11 (1H, brs), 7.21-7.27 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 2.7 Hz).

【0784】

参考例 411

({ 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (427 mg)、および [1, 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニックル (II) (44 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に、35% メチルマグネシウムブロミドエーテル溶液 (1.1 mL) を 0℃ で滴下した。同温度で 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た (237 mg、収率 58%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.50 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 7.09 (1H, brs), 7.19-7.22 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 2.7 Hz).

【0785】

参考例 412

({ 5 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル

({ 5 - [(3 - フルオロフェニル) チオ] - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (170 mg) の酢酸エチル (4 mL) 溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (417 mg) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 3) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (167 mg、収率 92%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.90 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.22 (1H, dt, J = 7.7, 2.1 Hz), 7.27-7.51 (4H, m), 7.90 (1H, ddd, J = 9.1, 7.6, 1.9 Hz), 8.36 (1H, dt, J = 4.8, 1.6 Hz).

【0786】

参考例 413

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(3 - メトキシフェニル) スルホニル

10

20

30

40

50

]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)チオ]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(268mg)の酢酸エチル(3mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(762mg)を加えた。室温で3時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=17:3→1:1)で精製することにより、表題化合物を無色固体として得た(289mg、収率99%)。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 3.79(3H, s), 4.44(2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.07(1H, m), 7.09-7.21(2H, m), 7.32-7.45(2H, m), 7.59(1H, s), 7.90(1H, ddd, J=9.1, 7.6, 1.9Hz), 8.38(1H, dt, J=4.5, 1.7Hz).

【0787】

参考例414

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(228mg)の酢酸エチル(5mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(609mg)を加えた。室温で16時間攪拌した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=9:1→3:1)で精製することにより、表題化合物を無色アモルファスとして得た(198mg、収率79%)。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.44(2H, q, J=7.2Hz), 7.41-7.51(5H, m), 7.60-7.66(2H, m), 7.87(1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 8.56(1H, dd, J=4.8, 1.8Hz).

【0788】

参考例415

{1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メタノール

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(283mg)のテトラヒドロフラン(3.5mL)溶液に1.5mol/L水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1.9mL)を-78℃で滴下した。反応混合物を室温まで徐々に昇温し4時間攪拌した。反応液に氷冷下で硫酸ナトリウム10水和物を加えさらに1.5時間攪拌した。混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=7:3→3:7)で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た(173mg、収率68%)

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 2.00(1H, t, J=6.0Hz), 3.78(3H, s), 4.77(2H, d, J=6.0Hz), 7.01-7.04(1H, m), 7.09-7.12(1H, m), 7.13-7.16(2H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.84-7.93(1H, m), 8.31-8.38(1H, m).

【0789】

参考例416

[1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メタノール

10

20

30

40

50

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (573 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を -78 °C に冷却し、1.5 mol/L 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (3.9 mL) を滴下した。反応液を 0 °C まで昇温して 3 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 2:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (463 mg、収率 91%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.09 (1H, br s), 4.78 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.19 (1H, s), 7.35-7.53 (5H, m), 7.55-7.67 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 4.8, 1.8 Hz).

【0790】

参考例 417

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

{1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル} メタノール (173 mg) をトルエン (3 mL) に溶解し、二酸化マンガン (332 mg) を加えて、90 °C で 18 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、表題化合物を無色油状物として得た (167 mg、収率 97%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.79 (3H, s), 6.96-7.06 (1H, m), 7.08-7.20 (2H, m), 7.31-7.46 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.90-8.01 (1H, m), 8.35-8.48 (1H, m), 10.00 (1H, s).

【0791】

参考例 418

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル] メタノール (463 mg) をトルエン (5 mL) およびアセトン (5 mL) の混合溶媒に溶解し、二酸化マンガン (765 mg) を加えて、80 °C で 14 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 2:1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (360 mg、収率 78%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41-7.54 (5H, m), 7.59 (1H, s), 7.62-7.69 (1H, m), 7.91-7.97 (1H, m), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.9 Hz), 10.01 (1H, s).

【0792】

参考例 419

{[1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (393 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に、塩化メチルアンモニウム (88 mg)、無水硫酸マグネシウム (215 mg) およびトリエチルアミン (133 mg) を加えた。1 時間室温で攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (54 mg) を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水と酢酸エチルを加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (312 mg) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル

10

20

30

40

50

= 9 : 1 → 3 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (403 mg、収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.44 (2H, brs), 7.30–7.66 (7H, m), 7.85–7.96 (1H, m), 8.33 (1H, dt, $J=3.3, 1.6\text{ Hz}$) .

【0793】

参考例420

({ 1 – (2 – フルオロピリジン – 3 – イル) – 5 – [(3 – メトキシフェニル) スルホニル] – 1 H – ピラゾール – 3 – イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert – ブチル 1 – (2 – フルオロピリジン – 3 – イル) – 5 – [(3 – メトキシフェニル) スルホニル] – 1 H – ピラゾール – 3 – カルバルデヒド (167 mg) のメタノール (2.5 mL) 溶液にメチルアミン塩酸塩 (34 mg) 、無水硫酸マグネシウム (84 mg) およびトリエチルアミン (52 mg) を室温で加え、1時間半攪拌した。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (21 mg) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル (3 mL) および水 (3 mL) を加えた後、二炭酸ジ – tert – ブチル (151 mg) を加えた。酢酸エチル層と水層に分離し、分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 19 : 1 → 7 : 3) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (190 mg 、収率86%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.90 (3H, brs), 3.77 (3H, s), 4.45 (2H, brs), 6.95–7.09 (2H, m), 7.08–7.18 (2H, m), 7.29–7.41 (2H, m), 7.79–7.98 (1H, m), 8.34 (1H, dt, $J=4.8, 1.4\text{ Hz}$) .

【0794】

参考例421

{ [1 – (2 – メトキシピリジン – 3 – イル) – 5 – (フェニルスルホニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert – ブチル

{ [1 – (2 – フルオロピリジン – 3 – イル) – 5 – (フェニルスルホニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert – ブチル (403 mg) をメタノール (3 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド – メタノール溶液 (2 mL) を室温で加えた。2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 7 : 1 → 3 : 1) で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た (323 mg 、収率78%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 3.44 (3H, s), 4.43 (2H, brs), 6.96–7.13 (2H, m), 7.35–7.50 (4H, m), 7.53–7.61 (1H, m), 7.62–7.69 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J=4.9, 1.9\text{ Hz}$) .

【0795】

参考例422

{ [1 – (2 – クロロピリジン – 3 – イル) – 5 – (フェニルスルホニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert – ブチル

1 – [1 – (2 – クロロピリジン – 3 – イル) – 5 – (フェニルスルホニル) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル] – N – メチルメタンアミン 塩酸塩 (181 mg) を酢酸エチル (10 mL) に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) および二炭酸ジ – tert – ブチル (119 mg) を加えた。室温で15分間攪拌した後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン – 酢酸エチル = 7 : 1 → 3 : 1) で精製

10

20

30

40

50

することにより、表題化合物を無色油状物として得た（172mg、収率82%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45–1.54 (9H, m), 2.88 (3H, brs), 4.49 (2H, brs), 6.98–7.17 (1H, m), 7.36–7.52 (5H, m), 7.55–7.68 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J=8.0$, 1.4Hz), 8.53 (1H, dd, $J=4.8$, 1.8Hz)。

【0796】

参考例423

{[1-(2-シアノピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル

{[1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (172mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (87mg) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (86mg) を加え、マイクロウェーブ照射下 140℃ で 3 時間攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1）で精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（154mg、収率91%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.89 (3H, brs), 4.49 (2H, brs), 7.41–7.54 (5H, m), 7.60–7.74 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.77–8.83 (1H, m)。

【0797】

実施例1

1-[4-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-2-チエニル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

4-(2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド (361mg) を テトラヒドロフラン (10mL) と メタノール (3mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.1mL) を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (840mg) を氷冷下加え、室温で更に4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:9）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基 (194mg、収率51%) を得た。フマル酸 (62mg) のエタノール (10mL) 溶液に、得られた遊離塩基の酢酸エチル (5mL) 溶液を加え、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールと水の混合溶媒で再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (153mg、収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.38 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.58 (2H, s), 7.12–7.28 (4H, m), 7.46–7.56 (2H, m), 7.83–7.87 (1H, m), 8.49–8.50 (1H, m), 8.78–8.80 (1H, m), 3H未検出。

【0798】

実施例2

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (165mg) を酢酸エチル (3mL) 及び2-プロパノール (3mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (5mL) を室温に加えた。3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールで再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (88.5mg、収率

10

20

30

40

50

6 2 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 5 7 (3 H, s), 4. 4 2 (2 H, s), 7. 4 4–7. 5 6 (5 H, m), 7. 6 6–7. 7 2 (1 H, m), 7. 8 1–7. 8 7 (1 H, m), 8. 3 2–8. 3 4 (1 H, m), 9. 3 7 (2 H, br)。

【0 7 9 9】

実施例 3

3- {5- [(メチルアミノ)メチル]-2-(フェニルスルホニル)-3-チエニル}ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

{[4-(2-シアノピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (238 mg) を酢酸エチル (3 mL) 及び 2-プロパノール (3 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を室温で加えた。3 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールで再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (136 mg、収率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 5 4 (3 H, s), 4. 4 7 (2 H, s), 7. 4 0–7. 4 3 (2 H, m), 7. 5 0–7. 5 6 (3 H, m), 7. 6 8–7. 7 4 (1 H, m), 7. 8 2–7. 9 2 (2 H, m), 8. 8 2–8. 8 4 (1 H, m), 9. 5 8 (2 H, brs)。

【0 8 0 0】

実施例 4

1- {4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-2-チエニル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[4-(2-フルオロフェニル)-5-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (308 mg) を酢酸エチル (3 mL) 及びエタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を室温で加えた。1 時間半撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサナー酢酸エチル = 1:1 → 1:9) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を得た。フマル酸 (73 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に、得られた遊離塩基の酢酸エチル (5 mL) 溶液を加え、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールで再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (216 mg、収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 3 7 (3 H, s), 3. 6 9 (3 H, s), 3. 9 6 (2 H, s), 6. 5 8 (2 H, s), 6. 8 2–6. 8 3 (1 H, m), 7. 0 6–7. 1 0 (2 H, m), 7. 1 7–7. 2 7 (4 H, m), 7. 3 9–7. 5 6 (2 H, m), 3 H 未検出。

【0 8 0 1】

実施例 5

1- {5- [(3-フルオロフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-チエニル}-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[5- [(3-フルオロフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-チエニル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (140 mg) を酢酸エチル (2 mL) 及び 2-プロパノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を室温で加えた。3 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールで再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (77.8 mg、収率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2. 5 7 (3 H, s), 4. 4 3 (2 H, s), 7. 1 8–7. 2 2 (1 H, m), 7. 3 5–7. 3 8 (1 H, m), 7. 4 6–7. 5 1 (2 H, m), 7. 5 6–7. 6 3 (2 H, m), 7. 8 3–7. 8 9 (1 H, m), 8

. 3 4 - 8 . 3 7 (1 H , m) , 9 . 3 4 (2 H , b r s) .

【 0 8 0 2 】

実施例 6

1 - { 4 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] - 2 - チエニル } - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

({ 4 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(3 - フルオロフェニル) スルホニル] - 2 - チエニル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (1 8 6 m g) を酢酸エチル (3 m L) 及び 2 - プロパノール (2 m L) の混合溶媒に溶解し、 4 m o l / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (3 m L) を室温で加えた。 4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールで再結晶し、表題化合物を無色結晶として得た (8 2 . 4 m g 、収率 5 1 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 2 . 5 6 (3 H , s) , 4 . 4 4 (2 H , s) , 7 . 0 8 - 7 . 1 2 (1 H , m) , 7 . 2 9 - 7 . 3 2 (1 H , m) , 7 . 4 4 (1 H , s) , 7 . 5 5 - 7 . 6 2 (3 H , m) , 7 . 7 7 - 7 . 8 0 (1 H , m) , 8 . 5 1 - 8 . 5 3 (1 H , m) , 9 . 3 8 (2 H , b r s) .

【 0 8 0 3 】

実施例 7

1 - [4 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [4 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] メチル } メチルカルバミン酸 tert - ブチル (1 4 0 m g) を酢酸エチル (1 m L) 及びエタノール (0 . 3 m L) の混合溶媒に溶解し、 4 m o l / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (1 . 4 m L) を室温で加えた。 4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで固化させ、表題化合物を無色固体として得た (8 1 m g 、収率 6 7 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 1 . 9 0 (3 H , s) , 2 . 6 2 (3 H , s) , 4 . 4 0 (2 H , s) , 7 . 0 1 - 7 . 1 0 (1 H , m) , 7 . 1 9 (1 H , t , J = 9 . 1 \text{ Hz}) , 7 . 2 9 (1 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (2 H , m) , 7 . 4 2 - 7 . 6 0 (3 H , m) , 7 . 6 2 - 7 . 7 2 (1 H , m) , 9 . 0 9 (2 H , b r s) .

【 0 8 0 4 】

実施例 8

N - メチル - 1 - [3 - メチル - 4 - (2 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] メタンアミン 塩酸塩

メチル { [3 - メチル - 4 - (2 - メチルフェニル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] メチル } カルバミン酸 tert - ブチル (1 3 5 m g) を酢酸エチル (1 m L) 及びエタノール (0 . 3 m L) の混合溶媒に溶解し、 4 m o l / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (1 . 3 5 m L) を室温で加えた。 4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで固化させ、表題化合物を無色固体として得た (9 4 m g 、収率 7 1 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ : 1 . 4 5 (3 H , s) , 1 . 8 1 (3 H , s) , 2 . 6 1 (3 H , s) , 4 . 4 0 (2 H , s) , 6 . 7 8 (1 H , d , J = 6 . 4 \text{ Hz}) , 7 . 1 4 - 7 . 2 6 (2 H , m) , 7 . 2 6 - 7 . 3 2 (2 H , m) , 7 . 3 2 - 7 . 3 9 (1 H , m) , 7 . 4 1 - 7 . 5 1 (2 H , m) , 7 . 6 7 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 9 . 1 7 (2 H , b r s) .

【 0 8 0 5 】

実施例 9

1 - [4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 5 - (フェニルスルホニル)

10

20

30

40

50

ル) - 2 - チエニル] メチル} メチルカルバミン酸 tert - ブチル (48 mg) を酢酸エチル (0.5 mL) 及びエタノール (0.1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (0.48 mL) を室温で加えた。4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで固化させ、表題化合物を無色固体として得た (38 mg、収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.92 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.42 (2H, s), 7.36 - 7.44 (2H, m), 7.45 - 7.57 (3H, m), 7.64 - 7.78 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 9.08 (2H, brs)。

【0806】

10

実施例 10

1 - [4 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [4 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 5 - (フェニルスルホニル) - 2 - チエニル] メチル} メチルカルバミン酸 tert - ブチル (53 mg) を酢酸エチル (0.5 mL) 及びエタノール (0.1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (0.53 mL) を室温で加えた。4 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで固化させ、表題化合物を無色固体として得た (38 mg、収率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.91 (3H, s), 2.62 (3H, brs), 4.45 (2H, brs), 7.35 - 7.42 (2H, m), 7.48 - 7.56 (2H, m), 7.56 - 7.61 (1H, m), 7.62 - 7.76 (2H, m), 8.54 (1H, dd, $J=4.8, 2.0\text{ Hz}$), 9.04 (2H, brs)。

20

【0807】

実施例 11

1 - {4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(3 - メトキシフェニル) スルホニル] - 2 - チエニル} - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

({4 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - [(3 - メトキシフェニル) スルホニル] - 2 - チエニル} メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (225 mg) のエタノール (4 mL) 溶液に、4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (109 mg、収率 55%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.57 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.85 - 6.86 (1H, m), 7.09 - 7.12 (1H, m), 7.24 - 7.27 (1H, m), 7.43 - 7.51 (3H, m), 7.83 - 7.89 (1H, m), 8.33 - 8.35 (1H, m), 9.30 (2H, brs)。

【0808】

実施例 12

1 - [4 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] - N - メチルメタンアミン 塩酸塩

40

{ [4 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (フェニルスルホニル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert - ブチル (250 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (142 mg、収率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.62 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.22 - 7.36 (3H, m), 7.52 - 7.59 (5H, m), 7.69 - 7.74 (1H, m), 9.68 (2H, brs)。

【0809】

実施例 13

50

1- {4- (2-フルオロフェニル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({4- (2-フルオロフェニル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (178 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (98 mg、収率64%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.76 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.98-7.07 (3H, m), 7.16-7.31 (3H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 10.26 (2H, brs).

10

【0810】

実施例14

1- [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (フェニルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (フェニルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (211 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (95 mg、収率53%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.81 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.29-7.34 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 10.27 (2H, brs).

20

【0811】

実施例15

1- {4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (199 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (85 mg、収率49%)。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.08-7.11 (2H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.29-8.31 (1H, m), 10.26 (2H, brs).

【0812】

実施例16

1- [5- [(3-クロロフェニル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [5- [(3-クロロフェニル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (137 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (42 mg、収率36%)。

40

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.32-7.42 (2H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.33-8.34 (1H, m), 10.31 (2H, brs).

50

【0813】

実施例17

1-[5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[5-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル(69mg)のエタノール(1mL)溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(2mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た(22mg、収率37%)。

¹H-NMR(CDC1₃) δ: 2.82(3H, s), 4.57(2H, s), 7.27-7.37(3H, m), 7.43-7.49(2H, m), 8.00-8.06(1H, m), 8.33-8.34(1H, m), 10.24(2H, brs).

【0814】

実施例18

1-[2-(2-フルオロフェニル)-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-(2-チエニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(200mg)をメチルアミン塩酸塩(401mg)のメタノール(20mL)溶液に溶解して5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(378mg)を加えて30分間攪拌した。反応液を30℃下で減圧濃縮後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=97:3)で精製した後、フマル酸(104mg)のメタノール(5mL)溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール(9:1)から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た(86mg、収率31%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.43(3H, s), 3.86(2H, s), 6.50(2H, s), 7.24(1H, dd, J=4.9, 3.8Hz), 7.27-7.39(3H, m), 7.59-7.68(2H, m), 7.89(1H, s), 8.22(1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 3H未検出。

【0815】

実施例19

1-[4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

4-(2-フルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-カルバルデヒド(200mg)をテトラヒドロフラン(3mL)およびメタノール(1mL)の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液(0.6mL)を室温に加えた。18時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(66mg)を加えて、更に室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=99:1)で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル(5mL)に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(3mL)を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと2-プロパノールの混合溶媒で結晶化し、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た(86mg、収率38%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.57(3H, s), 4.40(2H, s), 7.17-7.29(3H, m), 7.36(1H, s), 7.43-7.55(5H, m), 7.64-7.69(1H, m), 9.22(2H, brs).

【0816】

実施例20

N- { [4- (2-フルオロフェニル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} エタンアミン 塩酸塩

4- (2-フルオロフェニル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-カルバルデヒド (200 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (2.9 mL) を室温に加えた。18時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をメタノール (3 mL) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (66 mg) を加えて、更に室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:4→1:9) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (109 mg、収率46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.42 (2H, brs), 7.17-7.30 (3H, m), 7.38 (1H, s), 7.45-7.56 (5H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 9.23 (2H, brs).

【0817】

実施例21

1- [4- (2-フルオロフェニル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル] -N, N-ジメチルメタンアミン 塩酸塩

4- (2-フルオロフェニル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-カルバルデヒド (200 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、2 mol/L ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (2.9 mL) を室温に加えた。18時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をメタノール (3 mL) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (66 mg) を加えて、更に室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:2) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=9:1→4:1) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (62 mg、収率26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.74 (6H, brs), 4.55 (2H, brs), 7.16-7.28 (3H, m), 7.40 (1H, brs), 7.43-7.55 (5H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 10.50 (1H, brs).

【0818】

実施例22

1- { [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} アゼチジン-3-オール

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (フェニルスルホニル) チオフェン-2-カルバルデヒド (104 mg) のメタノール (2 mL) 溶液に、3-アゼチジノール (109 mg) を加えた後、室温で0.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で0.5時間攪拌後、反応液を酢酸エチル

10

20

30

40

50

で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン→酢酸エチル＝1：1→酢酸エチル→酢酸エチル－メタノール＝19：1）で精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（21mg、収率17%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71–1.97 (1H, m), 2.99–3.08 (2H, m), 3.70–3.87 (4H, m), 4.44–4.56 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.27–7.31 (1H, m), 7.32–7.42 (2H, m), 7.47–7.56 (3H, m), 7.89–8.00 (1H, m), 8.21–8.28 (1H, m).

【0819】

10

実施例23

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[3-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}チオフェン-2-カルバルデヒド (297mg) をテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン－メタノール溶液 (0.7mL) を室温に加えた。18時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を再びテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (79mg) を加えて、更に室温で2時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸を氷冷下加えて処理し、溶媒を減圧留去し、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン→酢酸エチル＝4：1→1：3）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5mL) に溶解し、4mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液 (3mL) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (191mg、収率57%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.57 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.46–7.50 (2H, m), 7.83–7.89 (4H, m), 8.26–8.35 (2H, m), 9.33 (2H, br s).

30

【0820】

実施例24

1-{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(6-メトキシピリジン-2-イル)スルホニル]チオフェン-2-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(6-メトキシピリジン-2-イル)スルホニル]チオフェン-2-カルバルデヒド (363mg) をテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン－メタノール溶液 (1.0mL) を室温に加えた。18時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を再びテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (69mg) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル→酢酸エチル－メタノール＝99：1）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (171mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5mL) に溶解し、フマル酸 (24mg) のエタノール (10mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、エタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (86mg、収率18%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.36 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.58 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.36–7.40 (2H, m), 7.85–7.93 (2H,

50

m), 8.24–8.25 (1H, m), 3H未検出.

【0821】

実施例25

1- {4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] チオフェン-2-カルバルデヒド (650mg) をメチルアミン塩酸塩 (1.21g) のメタノール (30mL) 溶液に溶解し、無水硫酸マグネシウム (2.0g) を加えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.14g) を加えて10分間撹拌した。反応液に無水硫酸マグネシウム (2.0g) 及びメチルアミン塩酸塩 (1.21g) を加えて10分間撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.14g) を加えて10分間撹拌した。更にもう一度反応液に無水硫酸マグネシウム (2.0g) 及びメチルアミン塩酸塩 (1.21g) を加えて10分間撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.14g) を加えて10分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール=9:1) で精製した後、フマル酸 (100mg) のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール (4:1) から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (300mg、収率34%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.41–7.49 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=8.3, 2.7Hz), 7.86 (1H, ddd, J=9.7, 7.6, 2.1Hz), 8.31–8.35 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=2.3Hz), 3H 未検出.

【0822】

実施例26

1- {4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] チオフェン-2-カルバルデヒド (515mg) をテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (1.3mL) を室温に加えた。18時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を再びテトラヒドロフラン (5mL) およびメタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (69mg) を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール=99:1) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (171mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5mL) に溶解し、フマル酸 (50mg) のエタノール (10mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、エタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (165mg、収率27%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.36 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.59 (2H, s), 6.92–6.95 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.43–7.47 (1H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 7.82–7.88 (1H, m), 8.20–8.21 (1H, m), 8.31–8.32 (1H, m), 3H未検出.

【0823】

実施例27

1- {4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(1-メチル-1H-ピラゾ-

ルー 4-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩
 4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル] チオフェン-2-カルバルデヒド (294 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.8 mL) を室温に加えた。18時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を再びメタノール (2 mL) に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加えて、更に1時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を氷冷下加えて処理し、溶媒を減圧留去し、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:2) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (153 mg、収率45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.42-7.51 (3H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.34-8.36 (1H, m), 9.41 (2H, brs)。

【0824】

実施例 28

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-ピロール-1-イルスルホニル) チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-ピロール-1-イルスルホニル) チオフェン-2-カルバルデヒド (210 mg) をメチルアミン塩酸塩 (422 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (400 mg) を加えて10分間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウム (2.0 g) 及びメチルアミン塩酸塩 (422 mg) を加えて約1分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (400 mg) を加えて更に1時間攪拌した。反応液を30℃下で減圧濃縮後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール19:1) で精製した後、フマル酸 (17 mg) のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール (9:1) から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (37 mg、収率13%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.21-6.40 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.81-6.96 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.44-7.51 (1H, m), 7.84-7.91 (1H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 3H未検出。

【0825】

実施例 29

(2-フルオロ-3-{5-[(メチルアミノ)メチル]-2-(フェニルスルホニル) チオフェン-3-イル} フェニル) メタノール フマル酸

({4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル]-5-(フェニルスルホニル) チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (137 mg) を酢酸エチル (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (7

10

20

30

40

50

0 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (21 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (63 mg、収率45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.37 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.57 (2H, s), 7.04–7.09 (2H, m), 7.19–7.24 (1H, m), 7.41–7.55 (5H, m), 7.61–7.66 (1H, m), 4H未検出。

【0826】

実施例30

N-メチル-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]メタンアミン フマル酸塩

メチル{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (169 mg) を酢酸エチル (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:9) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (150 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (44 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (110 mg、収率62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.37 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.96 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.58 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.44–7.54 (5H, m), 7.64–7.69 (1H, m), 3H未検出。

【0827】

実施例31

N-メチル-1-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]メタンアミン 二塩酸塩

メチル{[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (313 mg) を酢酸エチル (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (171 mg、収率57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.55 (3H, br), 3.40 (3H, s), 4.47 (2H, br), 7.62–7.86 (8H, m), 9.79 (2H, brs), 1H未検出。

【0828】

実施例32

N-メチル-1-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]メタンアミン フマル酸塩

メチル{[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(フェニルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (295 mg) を酢酸エチル (1 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽

10

20

30

40

50

出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た（193mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5mL）に溶解し、フマル酸（66mg）のエタノール（10mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、エタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（171mg、収率58%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.38（3H, s）, 3.04（3H, s）, 3.99（2H, s）, 6.57（2H, s）, 6.86（1H, s）, 7.16（1H, s）, 7.41–7.52（4H, m）, 7.63–7.68（2H, m）, 3H未検出。

【0829】

10

実施例33

1-〔5-〔（メチルアミノ）メチル〕-2-（フェニルスルホニル）チオフェン-3-イル〕ピペリジン-2-オン 塩酸塩

メチル〔〔4-（2-オキソピペリジン-1-イル）-5-（フェニルスルホニル）チオフェン-2-イル〕メチル〕カルバミン酸 tert-ブチル（394mg）を酢酸エチル（4mL）およびエタノール（1mL）の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（4mL）を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（241mg、収率71%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：1.80–1.93（4H, m）, 2.26（2H, t, $J=6.3\text{Hz}$ ）, 2.55（3H, s）, 3.43–3.47（2H, m）, 4.34（2H, s）, 7.24（1H, s）, 7.60–7.75（3H, m）, 7.88（2H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ）, 9.22（2H, br s）。

20

【0830】

実施例34

3-〔2-〔（3-フルオロフェニル）スルホニル〕-5-〔（メチルアミノ）メチル〕チオフェン-3-イル〕ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

〔〔4-（2-シアノピリジン-3-イル）-5-〔（3-フルオロフェニル）スルホニル〕チオフェン-2-イル〕メチル〕メチルカルバミン酸 tert-ブチル（198mg）を酢酸エチル（3mL）および2-プロパノール（2mL）の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（5mL）を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（86mg、収率50%）。

30

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.55（3H, s）, 4.48（2H, s）, 7.14–7.18（1H, m）, 7.27–7.30（1H, m）, 7.56–7.63（3H, m）, 7.84–7.95（2H, m）, 8.83–8.86（1H, m）, 9.39（2H, br s）。

【0831】

実施例35

1-〔4-（2-クロロピリジン-3-イル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）チオフェン-2-イル〕-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

40

〔〔4-（2-クロロピリジン-3-イル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）チオフェン-2-イル〕メチル〕メチルカルバミン酸 tert-ブチル（136mg）を酢酸エチル（2mL）および2-プロパノール（1mL）の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3mL）を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（94mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5mL）に溶解し、フマル酸（29mg）のエタノール（5mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表

50

題化合物を無色結晶として得た（89 mg、収率63%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.37（3H, s），3.97（2H, s），6.59（2H, s），7.15（1H, s），7.51–7.59（2H, m），7.76–7.85（2H, m），8.48–8.50（2H, m），8.81–8.84（1H, m），3H未検出。

【0832】

実施例36

2-〔5-〔（メチルアミノ）メチル〕-2-（ピリジン-3-イルスルホニル）チオフェン-3-イル〕ベンゾニトリル 塩酸塩

〔4-（2-シアノフェニル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）チオフェン-2-イル〕メチル〕メチルカルバミン酸 tert-ブチル（150 mg）を酢酸エチル（3 mL）およびエタノール（1 mL）の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（1 mL）を加えた。室温で6時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（93 mg、収率71%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.55（3H, s），4.47（2H, s），7.38–7.41（1H, m），7.49（1H, s），7.54–7.59（1H, m），7.67–7.72（1H, m），7.77–7.88（3H, m），8.43–8.44（1H, m），8.83–8.85（1H, m），9.41（2H, brs）。

【0833】

実施例37

3-（〔3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-〔（メチルアミノ）メチル〕チオフェン-2-イル〕スルホニル）ベンゾニトリル 塩酸塩

（〔5-〔（3-シアノフェニル）スルホニル〕-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）チオフェン-2-イル〕メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（335 mg）を酢酸エチル（3 mL）および2-プロパノール（1 mL）の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3 mL）を加えた。室温で6時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（165 mg、収率57%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.57（3H, s），4.44（2H, s），7.47–7.52（1H, m），7.74–7.89（1H, m），8.18–8.21（1H, m），8.35–8.37（1H, m），9.41（2H, brs）。

【0834】

実施例38

〔3-（〔3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-〔（メチルアミノ）メチル〕チオフェン-2-イル〕スルホニル）フェニル〕メタノール フマル酸塩

〔4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-〔〔3-（ヒドロキシメチル）フェニル〕スルホニル〕チオフェン-2-イル〕メチル〕メチルカルバミン酸 tert-ブチル（136 mg）を2-プロパノール（1 mL）に溶解し、4 mol/Lの塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（3 mL）を室温に加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（185 mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、フマル酸（52 mg）のエタノール（10 mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（122 mg、収率54%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.36（3H, s），3.94（2H, s），4.48（2H, s），6.58（2H, s），7.13（1H, s），7.31–7.33（1H, m），7.41–7.49（3H, m），7.56–7.58（1H, m），7.76–7.83（1H, m），8.30–8.31（1H, m），4H未検出。

【0835】

実施例39

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(チオフエン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(チオフエン-3-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (211 mg) を酢酸エチル (1 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (162 mg、収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.58 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J=5.3, 1.3$ Hz), 7.43-7.51 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=5.1, 3.0$ Hz), 7.82-7.91 (1H, m), 8.06 (1H, dd, $J=3.0, 1.3$ Hz), 8.32-8.37 (1H, m), 9.33 (2H, brs)。

【0836】

実施例40

1-{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(2-メチルフラン-3-イル)スルホニル]チオフエン-2-イル}-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[(2-メチルフラン-3-イル)スルホニル]チオフエン-2-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (187 mg) を酢酸エチル (1 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (142 mg、収率88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.18 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.43 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.46-7.54 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.83-7.93 (1H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 9.18 (2H, brs)。

【0837】

実施例41

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (83.5 mg) を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (70.1 mg、収率97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.59 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.44-7.53 (2H, m), 7.89-7.98 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.31-8.40 (1H, m), 9.22 (2H, brs)。

【0838】

実施例42

1-[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{[4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(1H-イミダゾール-2-イルスルホニル)チオフエン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (121 mg) を酢酸エチル (1.5 mL) とエタノール (1.5 mL) の混合溶媒に溶解

10

20

30

40

50

し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液(3 mL)を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た(75.6 mg、収率73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.59 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.15-7.49 (4H, m), 7.83-7.92 (1H, m), 8.29-8.35 (1H, m), 9.28 (2H, brs), 13.81 (1H, brs)。

【0839】

実施例43

1- {4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

10

({4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (29.7 mg) を酢酸エチル (0.5 mL) とエタノール (0.5 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た(22.9 mg、収率89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.60 (3H, brs), 3.65 (3H, s), 4.46 (2H, brs), 7.10 (1H, d, $J=0.8\text{ Hz}$), 7.40-7.51 (3H, m), 7.75-7.87 (1H, m), 8.28-8.36 (1H, m), 9.31 (2H, brs)。

20

【0840】

実施例44

1- {5- [(2-クロロピリジン-4-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5- [(2-クロロピリジン-4-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (70 mg) を酢酸エチル (1 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た(53.3 mg、収率85%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.59 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.48-7.56 (3H, m), 7.85-7.94 (1H, m), 8.36-8.42 (1H, m), 8.69 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 9.28 (2H, brs)。

【0841】

実施例45

1- [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-4-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] -N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

40

{ [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-4-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (80 mg) を酢酸エチル (1 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た(64.9 mg、収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.58 (3H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 4.46 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.43-7.54 (4H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 8.34-8.40 (1H, m), 8.81-8.86 (2H, m), 9.42 (2H, brs), 1H未検出。

50

【0842】

実施例46

1- {4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(1-オキシドピリジン-4-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(1-オキシドピリジン-4-イル) スルホニル] チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (16.7 mg) を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (9.5 mg、収率66%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (3H, brs), 4.46 (2H, brs), 7.38-7.45 (2H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 8.28-8.34 (2H, m), 8.35-8.42 (1H, m), 9.30 (2H, brs)。

【0843】

実施例47

1- {5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) チオフェン-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (75 mg) を酢酸エチル (1 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (53.1 mg、収率81%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.58 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.45-7.54 (2H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 8.36-8.40 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.24 (2H, brs)。

【0844】

実施例48

1- [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-カルバルデヒド (214 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.6 mL) を室温に加えた。3時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (70 mg) を加えて、更に室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 3:1 → 1:3) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た (86 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (27 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (82 mg、収率28%)。融点194-197℃。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.36 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.59 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.45-7.48 (1H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.82-7.92 (2H, m), 8.31-8.32 (1H, m), 8.57-8.58 (1H, m) < 8.81-8.83 (1H, m), 3H未検出。

【0845】

10

20

30

40

50

実施例 49

1- [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-2-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{ [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-2-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (228 mg) の酢酸エチル (4 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (6 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た (145 mg)。得られた遊離塩基 (145 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液にフマル酸 (48 mg) のエタノール (3 mL) 溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た (92 mg、収率39%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.39 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.58 (2H, s), 7.18 (1H, m), 7.35-7.39 (1H, m), 7.65-7.74 (2H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.23-8.25 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=3.9 Hz), 3H未検出。

【0846】

実施例 50

1, 1-ジジュウテロ-1- [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{ジジュウテロ [4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (134 mg) を酢酸エチル (3 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1 → 1:2) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (87 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (28 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (91 mg、収率66%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 6.59 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.43-7.48 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.83-7.92 (2H, m), 8.31-8.33 (1H, m), 8.57-8.58 (1H, m), 8.81-8.84 (1H, m), 3H未検出。

【0847】

実施例 51

1- [3- ({4- (2-フルオロフェニル) -2- [(メチルアミノ) メチル] -1, 3-チアゾール-5-イル} スルホニル) フェニル] ピロリジン-2-オン 塩酸塩

{ [4- (2-フルオロフェニル) -5- { [3- (2-オキソピロリジン-1-イル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (82 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水で再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (37 mg、収率50%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.03-2.13 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=7.2 Hz), 4

10

20

30

40

50

. 64 (2H, s), 7.22–7.36 (4H, m), 7.54–7.62 (2H, m), 7.80 (1H, dd, $J=8.1, 2.4$ Hz), 8.09 (1H, s), 9.55 (2H, brs).

【0848】

実施例52

1- {4- (2-フルオロフェニル) -5- [(3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} -N-メチルメタンアミン

({4- (2-フルオロフェニル) -5- [(3- (ピロリジン-1-イル) フェニル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (172 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た (53 mg、収率38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.98–2.02 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.17–3.21 (4H, m), 4.05 (2H, s), 6.61–6.64 (1H, m), 6.71–6.73 (1H, m), 6.86–6.89 (1H, m), 7.02–7.08 (1H, m), 7.16–7.21 (2H, m), 7.37–7.44 (2H, m), 1H未検出。

【0849】

実施例53

1- [4- (2-フルオロフェニル) -5- { [3- (ピロリジン-1-イルカルボニル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [4- (2-フルオロフェニル) -5- { [3- (ピロリジン-1-イルカルボニル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (106 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水で再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (47 mg、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.89–1.90 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.25 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.46 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.64 (2H, s), 7.21–7.38 (3H, m), 7.54–7.68 (4H, m), 7.86–7.88 (1H, m), 9.54 (2H, brs)。

【0850】

実施例54

1- [4- (2-フルオロフェニル) -5- { [3- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] -N-メチルメタンアミン 二塩酸塩

{ [4- (2-フルオロフェニル) -5- { [3- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル] スルホニル} -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (125 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を得た (86 mg)。得られた遊離塩基 (59 mg) の酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合溶媒の

溶液に 4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (38 mg、収率 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87–2.01 (4H, m), 2.63 (3H, s), 3.00 (2H, brs), 4.38 (2H, brs), 4.65 (2H, brs), 7.22–7.33 (3H, m), 7.57–7.65 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.02 (1H, brs), 9.54 (1H, brs), 11.07 (1H, brs), 1H 未検出。

【0851】

実施例 55

1- {5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (89 mg) の酢酸エチル (4 mL) およびエタノール (4 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (38 mg、収率 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.63 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.26–7.39 (3H, m), 7.58–7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.60 (2H, brs)。

【0852】

実施例 56

1- [4- (2-フルオロフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{ [4- (2-フルオロフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (213 mg) のエタノール (3 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (5 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た (132 mg)。得られた遊離塩基 (128 mg) の酢酸エチル (2 mL) 溶液にフマル酸 (42 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た (94 mg、収率 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.42 (3H, s), 3.98 (2H, s), 6.60 (2H, s), 7.20–7.35 (3H, m), 7.55–7.61 (2H, m), 7.98–8.00 (1H, m), 8.63–8.64 (1H, m), 8.83–8.85 (1H, m), 3H 未検出。

【0853】

実施例 57

1- {4- (2-フルオロフェニル) -5- [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({4- (2-フルオロフェニル) -5- [(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル] -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (178 mg) の酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (6 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物

10

20

30

40

50

を無色結晶として得た（90 mg、収率59％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ ：2.63（3H, s）, 3.82（3H, s）, 4.63（2H, s）, 7.28–7.42（3H, m）, 7.54（1H, s）, 7.56–7.64（1H, m）, 8.19（1H, s）, 9.55（2H, brs）。

【0854】

実施例58

1-〔5-〔（3,4-ジメトキシフェニル）スルホニル〕-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1,3-チアゾール-2-イル〕-N-メチルメタンアミン 塩酸塩
（〔5-〔（3,4-ジメトキシフェニル）スルホニル〕-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1,3-チアゾール-2-イル〕メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（197 mg）のエタノール（3 mL）溶液に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た（105 mg、収率60％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ ：2.63（3H, s）, 3.71（3H, s）, 3.84（3H, s）, 4.62（2H, s）, 6.93（1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$ ）, 7.12–7.15（1H, m）, 7.28–7.31（1H, m）, 7.52–7.56（1H, m）, 7.98–8.04（1H, m）, 8.41–8.43（1H, m）, 9.27（2H, brs）。

【0855】

実施例59

1-〔5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）スルホニル〕-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1,3-チアゾール-2-イル〕-N-メチルメタンアミン 塩酸塩
（〔5-〔（6-クロロピリジン-3-イル）スルホニル〕-4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1,3-チアゾール-2-イル〕メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（202 mg）の酢酸エチル（30 mL）および2-プロパノール（10 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（6 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た（123 mg、収率69％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ ：2.63（3H, s）, 4.67（2H, s）, 7.53–7.58（1H, m）, 7.79–7.82（1H, m）, 8.01–8.07（1H, m）, 8.09–8.13（1H, m）, 8.44–8.45（1H, m）, 8.63–8.64（1H, m）, 9.46（2H, brs）。

【0856】

実施例60

1-〔4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1,3-チアゾール-2-イル〕-N-メチルメタンアミン
〔〔4-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（ピリジン-3-イルスルホニル）-1,3-チアゾール-2-イル〕メチル〕メチルカルバミン酸 tert-ブチル（361 mg）の酢酸エチル（2 mL）と2-プロパノール（5 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（5 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た（119 mg、収率42％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ ：1.80（1H, brs）, 2.60（3H, s）, 4.08（2H, s）, 7.25–7.42（2H, m）, 7.91–7.98（2H, m）, 8.32–8.35（1H, m）, 8.78–8.80（1H, m）, 8.91–8.92（1H, m）。

【0857】

実施例61

1- {5- [(2-クロロピリジン-4-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩 ({5- [(2-クロロピリジン-4-イル) スルホニル] -4- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (149 mg) の酢酸エチル (2 mL) および2-プロパノール (2 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を2-プロパノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (83 mg、収率64%)

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.64 (3H, s), 4.69 (2H, s), 7.54-7.59 (1H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 8.02-8.08 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m), 8.72-8.74 (1H, m), 9.53 (2H, brs).

【0858】

実施例62

1- [5- (2-フルオロフェニル) -4- (フェニルスルホニル) フラン-2-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩 { [5- (2-フルオロフェニル) -4- (フェニルスルホニル) フラン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (326 mg) を酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で2時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (204 mg、収率73%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.56 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.36-7.41 (2H, m), 7.58-7.82 (7H, m), 9.28 (2H, brs).

【0859】

実施例63

N-メチル-1- [5- (2-メチルフェニル) -4- (フェニルスルホニル) フラン-2-イル] メタンアミン 塩酸塩 メチル { [5- (2-メチルフェニル) -4- (フェニルスルホニル) フラン-2-イル] メチル} カルバミン酸 tert-ブチル (284 mg) を酢酸エチル (3 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で3時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで結晶化し、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (86 mg、収率35%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.92 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.25-7.33 (3H, m), 7.44-7.70 (6H, m), 9.34 (2H, brs).

40

【0860】

実施例64

1- [5- (2-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩 { [5- (2-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-3-イルスルホニル) チオフェン-2-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (135 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で

50

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た（100mg）。得られた遊離塩基（97mg）の酢酸エチル（2mL）溶液にフマル酸（33mg）のエタノール（2mL）溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水から再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た（67mg、収率48%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.35（3H, s）, 3.93（2H, s）, 6.58（2H, s）, 7.23-7.36（3H, m）, 7.54-7.61（3H, m）, 7.99-8.02（1H, m）, 8.72（1H, d, $J=2.1\text{Hz}$ ）, 8.82-8.84（1H, m）, 3H未検出。

【0861】

10

実施例65

1-[5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（145mg）の酢酸エチル（1mL）と2-プロパノール（2mL）の混合溶媒の溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た（93mg）。得られた遊離塩基（91mg）の酢酸エチル（2mL）溶液にフマル酸（31mg）のエタノール（2mL）溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水から再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た（76mg、収率52%）。融点196-197℃。

20

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.35（3H, s）, 3.94（2H, s）, 6.58（2H, s）, 7.46-7.50（1H, m）, 7.59（1H, s）, 7.62-7.66（1H, m）, 7.96-8.03（1H, m）, 8.05-8.09（1H, m）, 8.36-8.37（1H, m）, 8.81-8.82（1H, m）, 8.85-8.87（1H, m）, 3H未検出。

【0862】

30

実施例66

1-[5-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[5-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-3-イルスルホニル)チオフェン-2-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（81mg）の酢酸エチル（2mL）溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（2mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た（53mg）。得られた遊離塩基（51mg）の酢酸エチル（2mL）溶液にフマル酸（16mg）のエタノール（2mL）溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た（25mg、収率30%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.33（3H, s）, 3.92（2H, s）, 6.58（2H, s）, 7.53-7.63（3H, m）, 7.90-7.93（1H, m）, 7.98-8.01（1H, m）, 8.51-8.54（1H, m）, 8.72-8.73（1H, m）, 8.83-8.85（1H, m）, 3H未検出。

【0863】

実施例67

1-[2-(2-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾ-

50

ル-4-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(310mg)をメチルアミン塩酸塩(634mg)のメタノール(31mL)溶液に溶解して約5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(995mg)を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=19:1)で精製した後、フマル酸(109mg)のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール(4:1)から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た(189mg、収率44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.44 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.51 (2H, s), 7.22-7.32 (3H, m), 7.58-7.67 (5H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 7.96 (1H, s), 3H未検出。

【0864】

実施例68

1-[2-(2-フルオロフェニル)-1-(チオフェン-3-イルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-(チオフェン-3-イルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(280mg)をメチルアミン塩酸塩(562mg)のメタノール(20mL)溶液に溶解して5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(530mg)を加えて15分間攪拌した。反応液を約1/4量まで減圧濃縮後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=97:3)で精製した後、フマル酸(97mg)のメタノール(5mL)溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール(9:1)から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た(190mg、収率49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.45 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.50 (2H, s), 7.22 (1H, dd, $J=5.3, 1.5\text{ Hz}$), 7.25-7.35 (3H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J=4.9, 3.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.29 (1H, dd, $J=2.8, 1.3\text{ Hz}$), 3H未検出。

【0865】

実施例69

1-{2-(2-フルオロフェニル)-1-[(5-メチルチオフェン-2-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-[(5-メチルチオフェン-2-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(340mg)をメチルアミン塩酸塩(660mg)のメタノール(30mL)溶液に溶解して約5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(620mg)を加えて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル-メタノール=99:1 $\rightarrow$ 19:1)で精製した後、フマル酸(113mg)のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール(9:1)から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た(201mg、収率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.45 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.50 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=4.0, 1.0\text{ Hz}$), 7.28-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.56-7.68 (1H, m), 7.86 (1H, s), 3H未検出。

【0866】

実施例70

1-〔2-(2-フルオロフェニル)-1-(フラン-3-イルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル〕-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-(フラン-3-イルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (270 mg) をメチルアミン塩酸塩 (570 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に溶解して5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (536 mg) を加えて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=97:3) で精製した後、フマル酸 (98 mg) のメタノール (5 mL) 溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール (9:1) から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (207 mg、収率54%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.50 (2H, s), 6.74-6.80 (1H, m), 7.27-7.40 (3H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, t, J=1.9 Hz), 8.42 (1H, s), 3H未検出。

【0867】

実施例71

1-{2-(2-フルオロフェニル)-1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (330 mg) をメチルアミン塩酸塩 (670 mg) のメタノール (30 mL) 溶液に溶解して約5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (630 mg) を加えて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=49:1→19:1) で精製した後、フマル酸 (115 mg) のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノール (4:1) から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た (310 mg、収率68%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.48 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.50 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.24-7.37 (3H, m), 7.56-7.69 (2H, m), 8.02 (1H, s), 3H未検出。

【0868】

実施例72

1-{2-(2-フルオロフェニル)-1-[(3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-イル}-N-メチルメタンアミン 1.5フマル酸塩

2-(2-フルオロフェニル)-1-[(3-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (140 mg) をメチルアミン塩酸塩 (270 mg) のメタノール (20 mL) 溶液に溶解して約5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (424 mg) を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=99:1→19:1) で精製した後、フマル酸 (46 mg) のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-メタノ

10

20

30

40

50

ール（９：１）から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た（３２ｍｇ、収率１５％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：０．８０（３Ｈ，ｄ， $J=6.8\text{ Hz}$ ），０．８８－１．０２（１Ｈ，ｍ），１．２９－１．６７（４Ｈ，ｍ），２．２７（１Ｈ，ｔ， $J=11.2\text{ Hz}$ ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．５８（１Ｈ，ｔｄ， $J=12.0$ ，２．５ Hz ），３．２７－３．３８（２Ｈ，ｍ），３．９４（２Ｈ，ｓ），６．５２（３Ｈ，ｓ），７．２６－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．４７－７．６５（２Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｓ），４Ｈ未検出。

【０８６９】

実施例 73

１－〔２－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－〔（５－メチルチオフェン－２－イル）スルホニル〕－１Ｈ－イミダゾール－４－イル〕－Ｎ－メチルメタンアミン フマル酸塩

２－（２，３－ジフルオロフェニル）－１－〔（５－メチルチオフェン－２－イル）スルホニル〕－１Ｈ－イミダゾール－４－カルバルデヒド（２００ｍｇ）をメチルアミン塩酸塩（３６７ｍｇ）のメタノール（２０ｍＬ）溶液に溶解して約５分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３４５ｍｇ）を加えて１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－メタノール＝９９：１→１９：１）で精製した後、フマル酸（６３ｍｇ）のメタノール溶液を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル－メタノール（９：１）から結晶化することにより表題化合物を無色結晶として得た（９５ｍｇ、収率３５％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：２．４３（３Ｈ，ｓ），２．５３（３Ｈ，ｓ），３．８４（２Ｈ，ｓ），６．５１（２Ｈ，ｓ），７．００（１Ｈ，ｄｄ， $J=4.0$ ，０．９ Hz ），７．１８－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．３８（１Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｄ， $J=4.0\text{ Hz}$ ），７．６３－７．７４（１Ｈ，ｍ），７．８８（１Ｈ，ｓ），３Ｈ未検出。

【０８７０】

実施例 74

１－〔１－（２－フルオロフェニル）－５－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル〕－Ｎ－メチルメタンアミン 塩酸塩

水素化リチウムアルミニウム（３１ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）懸濁液に氷冷下、塩化アルミニウム（３６ｍｇ）をアルゴン雰囲気下で加え、室温で３０分攪拌した。１－（２－フルオロフェニル）－Ｎ－メチル－５－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（３９ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）溶液を反応液に加え、室温で１８時間攪拌した。反応液に氷冷下、１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．０６７ｍＬ）、水（０．０６７ｍＬ）及び１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．２０１ｍＬ）を加えた後、セライト及び無水硫酸マグネシウムを加え、室温で３０分攪拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝３：２→酢酸エチル）で精製することにより表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（２９．９ｍｇ）。得られた遊離塩基（２９．９ｍｇ）を酢酸エチル（１ｍＬ）とエタノール（１ｍＬ）の混合溶媒に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を加えた。室温で３時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物にジエチルエーテル、ヘキサンを加えて固化させ、表題化合物を白色粉末として得た（２７．４ｍｇ、収率６６％）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：２．６０（３Ｈ，ｓ），４．２５（２Ｈ，ｓ），７．３０－７．４１（３Ｈ，ｍ），７．４２－７．６１（５Ｈ，ｍ），７．６２－７．８２（２Ｈ，ｍ），９．１３（２Ｈ，ｂｒｓ）。

【０８７１】

実施例 75

1- {1- (2-フルオロフェニル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

水素化リチウムアルミニウム (77.5 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に氷冷下、塩化アルミニウム (91 mg) をアルゴン雰囲気下に加え、室温で30分撹拌した。1- (2-フルオロフェニル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (136 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を反応液に加え、室温で18時間撹拌した。反応液に氷冷下、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.168 mL)、水 (0.168 mL) 及び15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.504 mL) を加えた後、セライト及び無水硫酸マグネシウムを加え、室温で30分撹拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1 → 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (78 mg)。得られた遊離塩基 (78 mg) を酢酸エチル (1 mL) に溶解し、フマル酸 (24.1 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (48.4 mg、収率29%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.25-7.39 (5H, m), 7.44-7.54 (1H, m), 7.59-7.69 (1H, m), 3H未検出。

【0872】

実施例 76

1- {5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1- (2-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

水素化リチウムアルミニウム (95 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、氷冷下塩化アルミニウム (1.0 g) を加えた。同温度で30分間撹拌した後、5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -N-メチル-1- (2-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1.75 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を氷冷下滴下し、室温で6時間撹拌した。反応液を再び氷冷し、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて処理し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルと1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2:1 → 1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (225 mg)。得られた遊離塩基の酢酸エチル (3 mL) 溶液に4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒から結晶化し、酢酸エチルとエタノールの混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (137 mg、収率26%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.71-6.73 (1H, s), 7.05-7.09 (2H, m), 7.25-7.33 (3H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 9.24 (2H, br)。

【0873】

実施例 77

N-メチル-1- {1- (2-メチルフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メタンアミン フマル酸塩

塩化アルミニウム (122 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液に水素化リチウムアルミニウム (38 mg) を0℃でゆっくりと加え、同温度で10分間撹拌した。得られた懸濁液にN-メチル-1- (2-メチルフェニル) -5- [(6-メチルピリジン

ー 3-イル) スルホニル] - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (113 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を 0℃で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た (59 mg)。得られた遊離塩基 (58 mg) の酢酸エチル (2 mL) 溶液にフマル酸 (20 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水から再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た (43 mg、収率 29%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.51 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.51 (2H, s), 7.06-7.08 (1H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.28-8.29 (1H, m), 3H未検出。

【0874】

実施例 78

1-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

水素化リチウムアルミニウム (118 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に氷冷下、塩化アルミニウム (137 mg) をアルゴン雰囲気下に加え、室温で 30 分攪拌した。1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-メチル-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (195 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を反応液に加え、氷冷下、2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (0.255 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.255 mL)、及び水 (0.765 mL) を加えた後、セライト及び無水硫酸マグネシウムを加え、室温で 30 分攪拌した。不溶物をろ過し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 7:3 → 酢酸エチル) で精製することにより表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (167 mg)。得られた遊離塩基 (163 mg) を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、フマル酸 (52.1 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (153 mg、収率 63%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.25-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.48-7.64 (4H, m), 7.68-7.81 (2H, m), 3H未検出。

【0875】

実施例 79

1-[1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (800 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、塩化メチルアンモニウム (172 mg)、無水硫酸マグネシウム (417 mg) およびトリエチルアミン (257 mg) を加えた。1 時間室温で攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (105 mg) を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1 → 1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (658 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液を加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (531 mg、収率 5

10

20

30

40

50

6%)。融点204-207℃。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.49-7.60 (6H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.48-8.50 (1H, m), 9.26 (2H, br).

【0876】

実施例80

1- {5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5- [(6-クロロピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (56.5mg) を酢酸エチル (1mL) に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をイソプロピルアルコールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (39.9mg、収率81%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.34-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.67-7.76 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 8.00 (1H, dd, J=8.5, 2.6Hz), 8.47 (1H, d, J=2.3Hz), 9.35 (2H, brs).

【0877】

実施例81

1- [1- (2-フルオロフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

{ [1- (2-フルオロフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (205mg) を酢酸エチル (1mL) とエタノール (1mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (142mg、収率80%)。融点203-206℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.60 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.32-7.53 (3H, m), 7.57 (1H, s), 7.61-7.75 (2H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 8.59-8.62 (1H, m), 8.92 (1H, dd, J=4.8, 1.6Hz), 9.17 (2H, brs).

【0878】

実施例82

1- {1- (2-フルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

({1- (2-フルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (75mg) を酢酸エチル (1mL) とエタノール (1mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。分離した水層を再度酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で精製することにより表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (50mg)。得られた遊離塩基 (50mg) を酢酸エチル (1mL) に溶解し、フマル酸 (16.1mg) のエタノール (1mL) 溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (52mg、収率79%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3

10

20

30

40

50

. 88 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.30–7.42 (4H, m), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61–7.72 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.3 Hz), 3H未検出.

【0879】

実施例83

1- {1- (2-フルオロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({1- (2-フルオロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (65mg) を酢酸エチル (1mL) に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (1mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をイソプロピルアルコールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (44mg、収率78%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.32–7.53 (4H, m), 7.65–7.75 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.26 (2H, brs)。

【0880】

実施例84

1- {5- [(6-エトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5- [(6-エトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (108mg) を酢酸エチル (1mL) とエタノール (1mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をエタノールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (75mg、収率80%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.39 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.92–6.98 (1H, m), 7.33–7.45 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.65–7.73 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.15 (2H, brs)。

【0881】

実施例85

5- ({1- (2-フルオロフェニル) -3- [(メチルアミノ) メチル] -1H-ピラゾール-5-イル} スルホニル) ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

({5- [(6-シアノピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (72mg) を酢酸エチル (1mL) とエタノール (1mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (2mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮後、残留物をイソプロピルアルコールと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (47mg、収率76%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.58 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.32–7.49 (3H, m), 7.64–7.78 (2H, m), 8.13–8.36 (2H, m), 8.79 (1H, d, J=1.3 Hz), 9.48 (2H, brs)。

【0882】

実施例86

3- ({1- (2-クロロフェニル) -3- [(メチルアミノ) メチル] -1H-ピラゾール-5-イル} スルホニル) ベンゾニトリル 塩酸塩

({ 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [(3 - シアノフェニル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (226 mg) のエタノール (4 mL) 溶液に、 4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (4 mL) を 0 °C で加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (87 mg、収率 45 %)。

¹H-NMR (DMSO - d₆) δ : 2.56 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.47 - 7.85 (8H, m), 8.22 - 8.25 (1H, m), 9.46 (2H, brs)。

【 0883 】

実施例 87

1 - [1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミン フマル酸塩

{ [1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル } メチルカルバミン酸 tert - ブチル (123 mg) を酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、 4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で 3 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (69.6 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (22.3 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (49.3 mg、収率 28 %)。融点 198 - 201 °C。

¹H-NMR (DMSO - d₆) δ : 2.37 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.46 - 7.64 (5H, m), 7.87 - 7.97 (1H, m), 8.51 - 8.52 (1H, m), 8.86 - 8.88 (1H, m), 3H 未検出。

【 0884 】

実施例 88

1 - { 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [(5 - フルオロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - N - メチルメタンアミン フマル酸塩

({ 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [(5 - フルオロピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (117 mg) を酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、 4 mol / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で 3 時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 3) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (74.5 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (22.7 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (60.5 mg、収率 50 %)。

¹H-NMR (DMSO - d₆) δ : 2.38 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.44 (1H, s), 7.52 - 7.57 (3H, m), 7.63 - 7.68 (1H, m), 7.82 - 7.86 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.96 - 8.97 (1H, m), 3H 未検出。

【 0885 】

実施例 89

10

20

30

40

50

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (76.6 mg) を酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (2 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 → 1:3) で精製することにより、この遊離塩基を無色油状物として得た (54.9 mg)。表題化合物遊離塩基の酢酸エチル (5 mL) 溶液をフマル酸 (17.1 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (49.5 mg、収率62%)。融点196-199℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.42-7.56 (4H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.38 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)。3H未検出。

【0886】

実施例90

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (204 mg) を酢酸エチル (3 mL) および2-プロパノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1 → 1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (118 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (34.8 mg) のエタノール (5 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (115 mg、収率55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.39 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.52 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s), 7.46-7.73 (5H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 3H未検出。

【0887】

実施例91

1- [1- (2-クロロフェニル) -5- (ピリジン-4-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{ [1- (2-クロロフェニル) -5- (ピリジン-4-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (152 mg) を酢酸エチル (3 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1:1 → 1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (93 mg)。

得られた遊離塩基を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、フマル酸（29.7 mg）のエタノール（10 mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（96 mg、収率62%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.37（3H, s），3.88（2H, s），6.54（2H, s），7.42–7.66（7H, m），8.81–8.83（2H, m），3H未検出。

【0888】

実施例92

1-〔1-（2-クロロフェニル）-5-〔（2-メチルピリジン-4-イル）スルホニル〕-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

（〔1-（2-クロロフェニル）-5-〔（2-メチルピリジン-4-イル）スルホニル〕-1H-ピラゾール-3-イル〕メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（60 mg）を酢酸エチル（2 mL）およびエタノール（1 mL）の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（2 mL）を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2：1→1：2）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（35 mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、フマル酸（10.8 mg）のエタノール（10 mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（30 mg、収率49%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.37（3H, s），2.50（3H, s），3.87（2H, s），6.53（2H, s），7.14（1H, br s），7.26–7.27（1H, m），7.38（1H, br s），7.43–7.67（4H, m），8.66（1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$ ），3H未検出。

【0889】

実施例93

1-〔1-（2-クロロフェニル）-5-〔（2-メトキシピリジン-4-イル）スルホニル〕-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

（〔1-（2-クロロフェニル）-5-〔（2-メトキシピリジン-4-イル）スルホニル〕-1H-ピラゾール-3-イル〕メチル）メチルカルバミン酸 tert-ブチル（195 mg）を酢酸エチル（3 mL）およびエタノール（2 mL）の混合溶媒に溶解し、4 mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3 mL）を加えた。室温で6時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=6：1→1：3）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（131 mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、フマル酸（38.7 mg）のエタノール（10 mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（126 mg、収率62%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.39（3H, s），3.90（3H, s），3.93（2H, s），6.53（2H, s），6.65–6.66（1H, m），7.05–7.07（1H, m），7.43–7.64（5H, m），8.39（1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$ ），3H未検出。

【0890】

実施例94

1-〔1-（2-クロロフェニル）-5-（ピリジン-2-イルスルホニル）-1H-ピラゾール-3-イル〕-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

〔1-（2-クロロフェニル）-5-（ピリジン-2-イルスルホニル）-1H-ピ

ラゾール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (103 mg) のエタノール (1 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水で再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (37 mg、収率43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.58 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.32-7.34 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.52-7.62 (4H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 7.99-8.05 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 9.41 (2H, brs)。

【0891】

実施例95

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-2-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-2-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (368 mg) のエタノール (4 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水で再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (180 mg、収率56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.38-7.60 (7H, m), 7.87 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.45 (2H, brs)。

【0892】

実施例96

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(5-メチルピリジン-2-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(5-メチルピリジン-2-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (420 mg) のエタノール (3 mL) および酢酸エチル (3 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を0℃で加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (236 mg、収率63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.40 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.39-7.58 (5H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.57 (1H, s), 9.15 (2H, brs)。

【0893】

実施例97

1- {1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({1- (2-クロロフェニル) -5- [(6-メトキシピリジン-2-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (396 mg) のエタノール (3 mL) および酢酸エチル (3 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た (234 mg、収率86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.4, 0.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=7.2, 0.6\text{ Hz}$), 7.36-7.48 (2H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 7.86 (1H, dd, $J=8.4, 7.2\text{ Hz}$), 9.37 (2H, brs)。

【0894】

実施例 98

1- [1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -5- (ピリジン-3-イルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{ [1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -5- (フェニルスルホニル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (211 mg) の酢酸エチル (3 mL) とエタノール (3 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た (104 mg)。得られた遊離塩基 (98 mg) の酢酸エチル (2 mL) 溶液にフマル酸 (34 mg) のエタノール (2 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水から再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た (81 mg、収率38%)。融点195-197℃。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.24-7.49 (3H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 7.98-8.02 (1H, m), 8.63-8.64 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m), 3H未検出。

【0895】

実施例 99

1- {1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{5- [(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル] -1- (2, 3-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (71 mg) を酢酸エチル (3 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (42 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (13 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (38 mg、収率52%)。融点199-202℃。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.54 (2H, s), 7.24-7.29 (1H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.48-8.49 (1H, m), 3H未検出。

【0896】

実施例 100

1- {1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{5- [(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル] -1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル} メチルカルバミン酸 tert-ブチル (129 mg) を酢酸エチル (3 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮

10

20

30

40

50

した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝2：1→1：4）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（83 mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5 mL）に溶解し、フマル酸（25 mg）のエタノール（5 mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（80 mg、収率60%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.38（3H, s），2.58（3H, s），3.87（2H, s），6.53（2H, s），7.22－7.29（1H, m），7.35（1H, s），7.45－7.53（3H, m），7.83－7.87（1H, m），8.50－8.51（1H, m），3H未検出。

10

【0897】

実施例101

1－[1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（フェニルスルホニル）－1H－ピラゾール－3－イル]－N－メチルメタンアミン 塩酸塩

（{5－（フェニルスルホニル）－1－（2，5－ジフルオロフェニル）－1H－ピラゾール－3－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert－ブチル（571 mg）のエタノール（4 mL）および酢酸エチル（4 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液（4 mL）を0℃で加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールで再結晶することにより表題化合物を無色結晶として得た（340 mg、収率69%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.57（3H, s），4.24（2H, s），7.34－7.62（8H, m），7.75－7.79（1H, m），9.42（2H, br s）。

【0898】

実施例102

3－（{1－（2，5－ジフルオロフェニル）－3－[（メチルアミノ）メチル]－1H－ピラゾール－5－イル}スルホニル）ベンゾニトリル コハク酸塩

（{5－[（3－シアノフェニル）スルホニル]－1－（2，5－ジフルオロフェニル）－1H－ピラゾール－3－イル}メチル）メチルカルバミン酸 tert－ブチル（455 mg）の酢酸エチル（2 mL）とエタノール（2 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液（6 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た（316 mg）。得られた遊離塩基（315 mg）の酢酸エチル（4 mL）溶液にコハク酸（98 mg）のエタノール（4 mL）溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た（232 mg、収率49%）。

30

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.36－2.37（7H, m），3.81（2H, s），7.39－7.49（3H, m），7.53－7.61（1H, m），7.77－7.82（1H, m），7.90－7.93（1H, m），8.00－8.01（1H, m），8.22－8.26（1H, m），3H未検出。

40

【0899】

実施例103

1－[1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（ピリジン－3－イルスルホニル）－1H－ピラゾール－3－イル]－N－メチルメタンアミン フマル酸塩

{[1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（ピリジン－3－イルスルホニル）－1H－ピラゾール－3－イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert－ブチル（212 mg）の酢酸エチル（3 mL）とエタノール（3 mL）の混合溶媒の溶液に、4 mol/L塩化水素－酢酸エチル溶液（4 mL）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃

50

縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:2）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た（105mg）。得られた遊離塩基（99mg）の酢酸エチル（2mL）溶液にフマル酸（33mg）のエタノール（2mL）溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水から再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た（87mg、収率39%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.40 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.42-7.49 (3H, m), 7.53-7.66 (2H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.68-8.69 (1H, m), 8.90-8.92 (1H, m), 3H未検出。

【0900】

実施例104

1- {1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩
({5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2, 5-ジフルオロフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (154mg) を酢酸エチル (3mL) およびエタノール (1mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:4）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（108mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5mL）に溶解し、フマル酸（33mg）のエタノール（5mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（99mg、収率62%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.34 (1H, s), 7.43-7.57 (4H, m), 7.87-7.90 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m), 3H未検出。

【0901】

実施例105

1- {1- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン フマル酸塩
({5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1- (2-フルオロ-3-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (503mg) を酢酸エチル (5mL) およびエタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (5mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3:1→1:3）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（330mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5mL）に溶解し、フマル酸（102mg）のエタノール（10mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（335mg、収率64%）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.14 (3H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 2.41

10

20

30

40

50

(3H, s), 2.57 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.52 (2H, s), 7.21–7.28 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.44–7.55 (2H, m), 7.75–7.79 (1H, m), 8.34–8.35 (1H, m), 3H未検出.

【0902】

実施例106

1-[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (152mg) の酢酸エチル (1mL) とエタノール (2mL) の混合溶媒の溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た (83mg)。得られた遊離塩基 (82mg) の酢酸エチル (2mL) 溶液にフマル酸 (27mg) のエタノール (2mL) 溶液を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をエタノール-水から再結晶することにより表題化合物を無色固体として得た (50mg、収率30%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42 (6H, s), 3.95 (2H, s), 6.52 (2H, s), 7.13–7.25 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.60–7.64 (1H, m), 7.92–7.96 (1H, m), 8.60–8.61 (1H, m), 8.88–8.90 (1H, m), 3H未検出.

【0903】

実施例107

1-{1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミン 0.5フマル酸塩

{5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (417mg) を酢酸エチル (3mL) およびエタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (5mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:2) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (332mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5mL) に溶解し、フマル酸 (102mg) のエタノール (10mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (209mg、収率55%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.34 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.79 (2H, s), 6.49 (2H, s), 7.12–7.24 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.79–7.83 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m), 2H未検出.

【0904】

実施例108

1-{1-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

({ 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (3 9 6 m g) を酢酸エチル (3 m L) およびエタノール (2 m L) の混合溶媒に溶解し、4 m o l / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (5 m L) を加えた。室温で6時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (2 6 8 m g) 。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 m L) に溶解し、フマル酸 (8 3 m g) のエタノール (1 0 m L) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (2 4 7 m g 、収率 6 1 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2 . 2 6 (3 H , s) , 2 . 3 8 (3 H , s) , 2 . 5 7 (3 H , s) , 3 . 8 6 (2 H , s) , 6 . 5 2 (2 H , s) , 6 . 9 5 - 6 . 9 7 (1 H , m) , 7 . 2 1 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , s) , 7 . 4 0 - 7 . 4 8 (2 H , m) , 7 . 7 8 - 7 . 8 2 (1 H , m) , 8 . 4 2 - 8 . 4 3 (1 H , m) , 3 H 未検出。

【 0 9 0 5 】

実施例 1 0 9

1 - [1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - メチルメタンアミン フマル酸塩

{ [1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] メチル } メチルカルバミン酸 tert - ブチル (7 1 9 m g) の酢酸エチル (2 m L) およびエタノール (1 m L) の混合溶媒の溶液に 4 m o l / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (3 m L) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより表題化合物の遊離塩基を淡黄色油状物として得た (5 4 2 m g 、収率 9 6 %) 。得られた遊離塩基の酢酸エチル (5 m L) 溶液をフマル酸 (1 7 5 m g) のエタノール (5 m L) 溶液に滴下し減圧濃縮した。残留物をエタノール - 水から再結晶することにより、表題化合物を白色固体として得た (5 4 2 m g 、収率 8 1 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1 . 3 7 (3 H , d , $J = 1 . 9 \text{ Hz}$) , 2 . 4 1 (3 H , s) , 3 . 9 3 (2 H , s) , 6 . 5 3 (2 H , s) , 7 . 0 2 (1 H , d , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 3 0 - 7 . 5 0 (3 H , m) , 7 . 6 0 (1 H , d d d , $J = 8 . 2 , 4 . 8 , 0 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 8 8 (1 H , d d d , $J = 8 . 2 , 2 . 4 , 1 . 6 \text{ Hz}$) , 8 . 4 9 (1 H , d d , $J = 2 . 4 , 0 . 7 \text{ Hz}$) , 8 . 8 9 (1 H , d d , $J = 4 . 9 , 1 . 5 \text{ Hz}$) , 3 H 未検出。

【 0 9 0 6 】

実施例 1 1 0

1 - { 1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - N - メチルメタンアミン フマル酸塩

({ 1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } メチル) メチルカルバミン酸 tert - ブチル (9 1 6 m g) の酢酸エチル (4 m L) および2 - プロパノール (2 m L) の混合溶媒の溶液に 4 m o l / L 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (4 m L) を加え、混合物を室温で74時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより表題化合物

10

20

30

40

50

の遊離塩基を淡黄色油状物として得た（626mg）。得られた遊離塩基の酢酸エチル（5mL）溶液をフマル酸（194mg）のエタノール（5mL）溶液に滴下し減圧濃縮した。残留物をエタノール-水から再結晶することにより、表題化合物を白色固体として得た（737mg、収率78%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：1.40（3H, d, $J=1.9\text{Hz}$ ），2.45（3H, s），2.56（3H, s），4.00（2H, s），6.51（2H, s），7.02（1H, d, $J=7.7\text{Hz}$ ），7.33-7.50（4H, m），7.75（1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ），8.34（1H, d, $J=2.3\text{Hz}$ ），3H未検出。

【0907】

10

実施例111

1-[1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（194mg）を酢酸エチル（3mL）およびエタノール（1mL）の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3mL）を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:4）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（138mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5mL）に溶解し、フマル酸（44mg）のエタノール（10mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（117mg、収率58%）。

20

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：1.48（3H, s），2.37（3H, s），3.86（2H, s），6.53（2H, s），7.03-7.06（1H, m），7.29-7.42（2H, m），7.57-7.62（1H, m），7.87-7.91（1H, m），8.51-8.52（1H, m），8.87-8.89（1H, m），3H未検出。

30

【0908】

実施例112

1-{1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル（294mg）を酢酸エチル（3mL）およびエタノール（1mL）の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液（3mL）を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:4）で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た（182mg）。得られた遊離塩基を酢酸エチル（5mL）に溶解し、フマル酸（56mg）のエタノール（10mL）溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（192mg、収率63%）。

40

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：1.51（3H, s），2.39（3H, s），2.56（3H, s），3.89（2H, s），6.52（2H, s），7.00-7.04（1H, m），7.31-7.45（4H, m），7.73-7.77（1H, m），

50

8. 36-8. 37 (1H, m), 3H未検出.

【0909】

実施例113

1-[1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (390mg) を酢酸エチル (3mL) およびエタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (261mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5mL) に溶解し、フマル酸 (80mg) のエタノール (10mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (232mg、収率58%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.38-7.43 (2H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.70-7.76 (1H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 8.56-8.57 (1H, m), 8.89-8.91 (1H, m), 3H未検出.

【0910】

実施例114

1-{1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (459mg) を酢酸エチル (3mL) およびエタノール (2mL) の混合溶媒に溶解し、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (313mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5mL) に溶解し、フマル酸 (92mg) のエタノール (10mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (303mg、収率64%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.37-7.40 (2H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.70-7.83 (2H, m), 8.41-8.42 (1H, m), 3H未検出.

【0911】

実施例115

1-{1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (91mg) を酢酸エチル (3mL) およびエタノール (1mL) の混合溶

媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 3) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (62 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (5 mL) に溶解し、フマル酸 (18 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (61 mg、収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.34 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.54-7.63 (3H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 3H未検出。

【0912】

実施例116

1-[1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (182 mg) の酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で1時間半攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (141 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、フマル酸 (43 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (127 mg、収率68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.52-7.65 (4H, m), 7.93-8.00 (1H, m), 8.60-8.64 (1H, m), 8.86-8.91 (1H, m), 3H未検出。

【0913】

実施例117

1-[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン L(+)-酒石酸塩

{[1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (376 mg) の酢酸エチル (3 mL) およびエタノール (3 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (4 mL) を加えた。室温で4時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液に1 mol/L 塩酸を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。得られた水層を8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (237 mg)。得られた遊離塩基 (236 mg) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に、L(+)-酒石酸 (101 mg) のエタノール (3 mL) 溶液を加え、混合物を30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (300 mg、収率76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.48 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.05 (2H, s), 7.38-7.50 (3H, m), 7.61-7.66 (1H, m)

), 7.86–7.91 (1H, m), 7.95–7.99 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.90–8.92 (1H, m), 5H未検出.

【0914】

実施例118

1- {1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン L (+) -酒石酸塩

({1- (3-クロロ-2-フルオロフェニル) -5- [(6-メチルピリジン-3-イル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (235mg) の酢酸エチル (2mL) およびエタノール (2mL) の混合溶媒の溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (4mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液に1mol/L塩酸を加え、水層を分離した。有機層を1mol/L塩酸で洗浄した。合わせた水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え塩基性とした後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、表題化合物の遊離塩基を黄色油状物として得た (175mg)。得られた遊離塩基 (167mg) の酢酸エチル (2mL) 溶液に、L (+) -酒石酸 (66mg) のエタノール (2mL) 溶液を加え、混合物を30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (145mg、収率56%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.47 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.39–7.49 (4H, m), 7.81–7.90 (2H, m), 8.45–8.46 (1H, m), 5H未検出.

【0915】

実施例119

1- {5- [(3-フルオロフェニル) スルホニル] -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({5- [(3-フルオロフェニル) スルホニル] -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (167mg) の酢酸エチル (2mL) および2-プロパノール (1mL) の混合溶媒の溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3mL) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (111mg、収率77%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.36–7.42 (1H, m), 7.42–7.49 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.62 (1H, ddd, J = 7.8, 4.9, 0.9 Hz), 7.66–7.74 (2H, m), 8.14 (1H, ddd, J = 9.6, 7.7, 1.7 Hz), 8.51 (1H, dt, J = 4.7, 1.6 Hz), 9.26 (2H, brs).

【0916】

実施例120

1- {1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} -N-メチルメタンアミン 塩酸塩

({1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5- [(3-メトキシフェニル) スルホニル] -1H-ピラゾール-3-イル} メチル) メチルカルバミン酸 tert-ブチル (189mg) を酢酸エチル (2mL) および2-プロパノール (1mL) の混合溶媒の溶液に、4mol/L塩化水素-酢酸エチル溶液 (3mL) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (147mg、収率89%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.59 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.5 Hz),

7.35 (1H, dd, $J=8.3$, 2.6 Hz), 7.50–7.58 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=7.5$, 4.9 Hz), 8.12 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 9.32 (2H, br s).

【0917】

実施例121

1-[1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン 塩酸塩

1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (360 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に、塩化メチルアンモニウム (77 mg)、無水硫酸マグネシウム (188 mg) およびトリエチルアミン (116 mg) を加えた。1時間室温で攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (49 mg) を加え、更に室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1→1:4) で精製することにより、表題化合物の遊離塩基を無色油状物として得た (300 mg)。得られた遊離塩基を酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒に溶解し、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (149 mg、収率36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.55 (3H, s), 4.24 (2H, s), 7.47–7.59 (5H, m), 7.66–7.71 (1H, m), 7.72–7.82 (1H, m), 8.00–8.08 (1H, m), 8.61–8.70 (1H, m), 9.34 (2H, br s).

【0918】

実施例122

1-[1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N-メチルメタンアミン フマル酸塩

{[1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (323 mg) の酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより表題化合物の遊離塩基を得た (225 mg)。得られた遊離塩基 (225 mg) を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、フマル酸 (73 mg) のエタノール (10 mL) 溶液に加えた。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールと水の混合溶媒から再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た (196 mg、収率59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.42 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.52 (2H, s), 7.08–7.20 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.42–7.50 (2H, m), 7.55 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.67–7.80 (2H, m), 8.29–8.39 (1H, m), 3H未検出。

【0919】

実施例123

3-{3-[(メチルアミノ)メチル]-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩

{[1-(2-シアノピリジン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチル (154 mg) の酢酸エチル (2 mL) およびエタノール (1 mL) の混合溶媒の溶液に、4 mol/L 塩化水素-酢酸エチル溶液 (3 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧濃

縮した。残留物をエタノールから再結晶することにより、表題化合物を無色結晶として得た（69mg、収率52%）。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：2.56（3H, s）, 4.28（2H, s）, 7.48–7.54（2H, m）, 7.54–7.63（3H, m）, 7.74–7.83（1H, m）, 8.01（1H, dd, $J=8.2, 4.9\text{ Hz}$ ）, 8.22（1H, dd, $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ）, 8.98（1H, dd, $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ）, 9.25（2H, br s）。

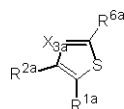
【0920】

参考例に記載した化合物の構造を表1～40に示す。

【0921】

10

【表1】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}
1		Br	CH	CHO
2		Br	CH	CHO
3		Br	CH	CHO
4		Br	CH	CHO
5		Br	CMe	CO ₂ Me
6	H		CH	CHO
7	H		CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
8	Br		CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
9		Br	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
10		Br	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
11		Br	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}

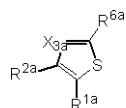
20

30

40

【0922】

【表 2】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
12		Br	CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
13		Br	CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
14		Br	CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
15		Br	CMe	CO ₂ Me
16		Br	CMe	CONHMe
17		Br	CMe	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
18			CH	CHO
19			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
20			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
21			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
22			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$

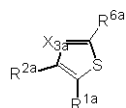
10

20

30

【 0 9 2 3 】

【表 3】



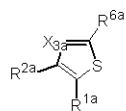
参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}
23			CH	
24			CH	
25			CH	
26			CMe	
27			CMe	
28			CMe	
29			CMe	
30			CH	
41			N	
42	H		N	

10

20

30

【表 4】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}
43	H		N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
44	Br		N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
45	Br		N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
46			N	CH ₂ NH ₂
47			N	CH ₂ NHBoc
48			N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
49			N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
50			N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
51			N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
52			N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
53			N	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}

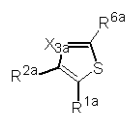
10

20

30

【 0 9 2 5 】

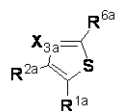
【表 5】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
54			N	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
55			N	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
56			N	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
57			N	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
58			N	$CH_2N^{Me}_{Boc}$

【 0 9 2 6 】

【表 6】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
62	Br		CH	CHO
63	Br		CH	CO ₂ H
64	Br		CH	CD ₂ OH
65	Br		CH	CDO
73			CH	CHO
74			CH	CHO
75			CH	CHO
76			CH	CHO
77			CH	CHO
78			CH	CHO
79			CH	CHO
80			CH	CHO

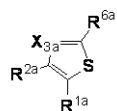
10

20

30

【 0 9 2 7 】

【表 7】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}
81			CH	CHO
82		Br	CH	CHO
83			CH	CHO
84			CH	CHO
85			CH	CHO
86			CH	CHO
87			CH	CHO
88			CH	CHO
89			CH	CHO
90			CH	CHO
91			CH	CHO
92			CH	CHO

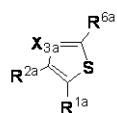
【 0 9 2 8 】

10

20

30

【表 8】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
93			CH	CDO
94		Br	CH	H
95			CH	H
96			CH	CHO
97			CH	CH_2NHMe
98			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
99			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
100			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
101			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
102			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
103			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$
104			CH	$CH_2N^{Me}_{Boc}$

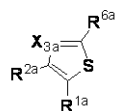
【 0 9 2 9 】

10

20

30

【表 9】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
105			CH	$CH_2N(Me)Boc$
106			CH	$CH_2N(Me)Boc$
107			CH	$CH_2N(Me)Boc$
108			CH	$CH_2N(Me)Boc$
109			CH	$CH_2N(Me)Boc$
110			CH	$CH_2N(Me)Boc$
111			CH	$CH_2N(Me)Boc$
112			CH	$CH_2N(Me)Boc$
113			CH	$CH_2N(Me)Boc$
114			CH	$CH_2N(Me)Boc$
115			CH	$CH_2N(Me)Boc$
116			CH	$CH_2N(Me)Boc$

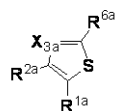
【 0 9 3 0 】

10

20

30

【表 10】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
117			CH	$CH_2N(Me)Boc$
118			CH	$CH_2N(Me)Boc$
119			CH	$CH_2N(Me)Boc$
120			CH	$CH_2N(Me)Boc$
121			CH	$CH_2N(Me)Boc$
122			CH	$CH_2N(Me)Boc$
123			CH	$CH_2N(Me)Boc$
124			CH	$CH_2N(Me)Boc$
125			CH	$CH_2N(Me)Boc$
126			CH	$CH_2N(Me)Boc$
127			CH	$CH_2N(Me)Boc$
128			CH	$CH_2N(Me)Boc$

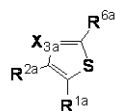
10

20

30

【0931】

【表 1 1】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
129			CH	$CH_2N(Me)Boc$
130			CH	$CH_2N(Me)Boc$
131			CH	$CD_2N(Me)Boc$
132			N	$CH_2N(Me)Boc$
133			N	$CH_2N(Me)Boc$
135			N	$CH_2N(Me)Boc$
136			N	$CH_2N(Me)Boc$
137			N	$CH_2N(Me)Boc$
138			N	$CH_2N(Me)Boc$
139			N	$CH_2N(Me)Boc$
140			N	$CH_2N(Me)Boc$

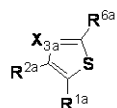
10

20

30

【 0 9 3 2 】

【表 1 2】



参考例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}
141			N	$CH_2N(Me)Boc$
142			N	$CH_2N(Me)Boc$
143			N	$CH_2N(Me)Boc$
144			N	$CH_2N(Me)Boc$
145			N	$CH_2N(Me)Boc$
146			N	$CH_2N(Me)Boc$
147			N	$CH_2N(Me)Boc$
148			N	$CH_2N(Me)Boc$
149			N	$CH_2N(Me)Boc$
150			N	$CH_2N(Me)Boc$

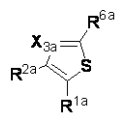
10

20

30

【 0 9 3 3 】

【表 1 3】



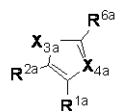
参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}
151			N	CH ₂ N(Me)Boc
152			N	CH ₂ N(Me)Boc
153			N	CH ₂ N(Me)Boc
154			N	CH ₂ N(Me)Boc
155			N	CH ₂ N(Me)Boc

10

【 0 9 3 4 】

20

【表 1 4】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	X _{4a}	R ^{6a}
156	H		O	CH	CHO
157	H		O	CH	CHO
158	Br		O	CH	CHO
159	Br		O	CH	CHO
160			O	CH	CHO
161			O	CH	CHO
162			O	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
163			O	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
164			O	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
165			O	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}

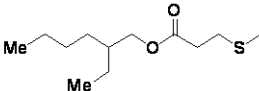
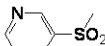
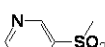
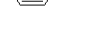
10

20

30

【0 9 3 5】

A five-membered ring structure with substituents R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , and R^{6a} , and functional groups X^{3a} and X^{4a} .

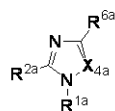
参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	X _{4a}	R ^{6a}
166	Br	H	S	CH	CH ₂ NHMe
167	Br	H	S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
168		H	S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
169		H	S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
170		Br	S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
171		Br	S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
172			S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
173			S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
174			S	CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}

【 0 9 3 6 】

10

20

【表 16】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
175	H		CH	CH ₂ OH
176	H		CH	CHO
177			CH	CHO
178			CH	CHO
179			CH	CHO
180			CH	CHO
181			CH	CHO
182			CH	CHO
183			CH	CHO

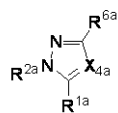
【0937】

10

20

30

【表 17】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
192	OH		CH	CO ₂ Et
193	Br		CH	CO ₂ Et
194	OH		CH	CO ₂ Et
195	NH ₂		CH	CO ₂ Et
196	NH ₂		CH	CO ₂ Et
197	I		CH	CO ₂ Et
198	I		CH	CO ₂ Et
199	OH		CH	CO ₂ Et
200	OH		CH	CO ₂ Et
201	OH		CH	CO ₂ Et
202	OH		CH	CO ₂ Et

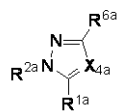
10

20

30

【0938】

【表 18】



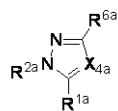
参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
203	OH		CH	CO ₂ Et
204	OH		CH	CO ₂ Et
205	OH		CH	CO ₂ Et
206	OH		CH	CO ₂ Et
207	OH		CH	CO ₂ Et
208	OH		CH	CO ₂ Et
209	OH		CH	CO ₂ Et
210	OH		CH	CO ₂ Et
211	OTf		CH	CO ₂ Et
212	OTf		CH	CO ₂ Et
213	OTf		CH	CO ₂ Et

10

20

30

【表 1 9】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
214	OTf		CH	CO ₂ Et
215	OTf		CH	CO ₂ Et
216	OTf		CH	CO ₂ Et
217	OTf		CH	CO ₂ Et
218	OTf		CH	CO ₂ Et
219	OTf		CH	CO ₂ Et
220	OTf		CH	CO ₂ Et
221	OTf		CH	CO ₂ Et
222	OTf		CH	CO ₂ Et
223	OTf		CH	CO ₂ Et
224	OTf		CH	CO ₂ Et

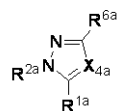
10

20

30

【 0 9 4 0 】

【表 20】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
225			CH	CO ₂ Et
226			CH	CO ₂ Et
227			CH	CO ₂ Et
228			CH	CO ₂ Et
229			CH	CO ₂ Et
230			CH	CO ₂ Et
231			CH	CO ₂ Et
232			CH	CO ₂ Et
233			CH	CO ₂ Et
234			CH	CO ₂ Et

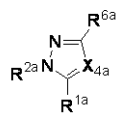
10

20

30

【0941】

【表 2 1】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
235			CH	CO ₂ Et
236			CH	CO ₂ Et
237			CH	CO ₂ Et
238			CH	CO ₂ Et
239			CH	CO ₂ Et
240			CH	CO ₂ Et
241			CH	CO ₂ Et
242			CH	CO ₂ Et
243			CH	CO ₂ Et
244			CH	CO ₂ Et
245			CH	CO ₂ Et

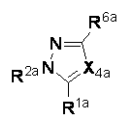
10

20

30

【 0 9 4 2 】

【表 2 2】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
246			CH	CO ₂ Et
247			CH	CO ₂ Et
248			CH	CO ₂ Et
249			CH	CO ₂ Et
250			CH	CO ₂ Et
251			CH	CO ₂ Et
252			CH	CO ₂ Et
253			CH	CO ₂ Et
254			CH	CO ₂ Et
255			CH	CO ₂ Et

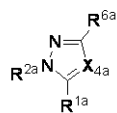
10

20

30

【 0 9 4 3 】

【表 2 3】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
256			CH	CO ₂ Et
257			CH	CO ₂ Et
258			CH	CO ₂ Et
259			CH	CO ₂ Et
260			CH	CO ₂ Et
261			CH	CO ₂ Et
262			CH	CO ₂ Et
263			CH	CO ₂ Et
264			CH	CO ₂ Et

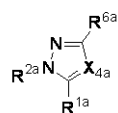
10

20

30

【 0 9 4 4 】

【表 2 4】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
265			CH	CO ₂ Et
266			CH	CO ₂ Et
267			CH	CO ₂ Et
268			CH	CO ₂ Et
269			CH	CO ₂ Et
270			CH	CO ₂ Et
271			CH	CO ₂ Et
272			CH	CO ₂ Et
273			CH	CONHMe
274			CH	CONHMe

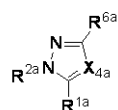
10

20

30

【 0 9 4 5 】

【表 2 5】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
275			CH	CONHMe
276			CH	CONHMe
277			CH	CONHMe
278			CH	CONHMe
279			CH	CONHMe
280			CH	CONHMe
281			CH	CONHMe
282			CH	CONHMe
283			CH	CONHMe
284			CH	CONHMe

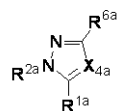
10

20

30

【 0 9 4 6 】

【表 2 6】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
285			CH	CONHMe
286			CH	CONHMe
287			CH	CONHMe
288			CH	CONHMe
289			CH	CH ₂ OH
290			CH	CHO
291			CH	CHO
292			CH	CHO
293			CH	CHO
294			CH	CHO

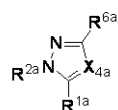
10

20

30

【 0 9 4 7 】

【表 27】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
295			CH	CHO
296			CH	CHO
297			CH	CHO
298			CH	CHO
299			CH	CH ₂ NHMe
300			CH	CH ₂ NHMe
301			CH	CH ₂ NHMe
302			CH	CH ₂ NHMe
303			CH	CH ₂ NHMe
304			CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}
305			CH	CH ₂ N ^{Me} _{Boc}

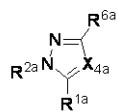
10

20

30

【0948】

【表 28】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
306			CH	
307			CH	
308			CH	
309			CH	
310			CH	
311			CH	
312			CH	
313			CH	
314			CH	
315			CH	
316			CH	

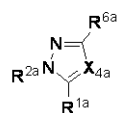
10

20

30

【0949】

【表 2 9】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
317			CH	
318			CH	
319			CH	
320			CH	
321			CH	
322			CH	
323			CH	
324			CH	
325			CH	
326			CH	

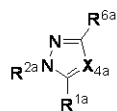
10

20

30

【 0 9 5 0 】

【表 30】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
327			CH	
328			CH	CONHMe
329			CH	CONHMe
330			CH	CONHMe
331			CH	CONHMe
332			CH	CONHMe
333			CH	CONHMe
334			CH	CH ₂ OH
335			CH	CHO
336			CH	
337			CH	

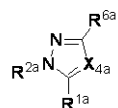
10

20

30

【0951】

【表 3 1】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
338			CH	
339			CH	
340			CH	
341			CH	
342			CH	
343			CH	
344			CH	
345			CH	
346			CH	
347			CH	
348			CH	

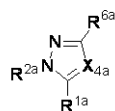
10

20

30

【 0 9 5 2 】

【表 3 2】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
349			CH	
350			CH	
351			CH	
352			CH	
353			CH	
354			CH	
355			CH	
356			CH	
357			CH	
358			CH	
359			CH	

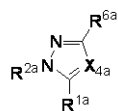
10

20

30

【 0 9 5 3 】

【表 3 3】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
360			CH	
361			CH	
362			CH	
363			CH	
364			CH	
365			CH	
366			CH	
367			CH	
368			CH	
369			CH	

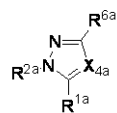
10

20

30

【 0 9 5 4 】

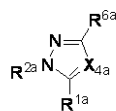
【表 3 4】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
370			CH	
371			CH	
372			CH	
373			CH	
374			CH	
375			CH	
376			CH	
377			CH	
378			CH	
379			CH	

【 0 9 5 5 】

【表 3 5】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
380			CH	
381			CH	
382			CH	
383			CH	
384			CH	

【0 9 5 6】

【表 3 6】

参考例番号	参考例番号	付加塩
66		184 HCl
67		185
68		186
69		187
70		188 HCl
71		189 HCl
72		190
134		191

【0 9 5 7】

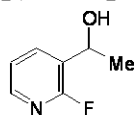
10

20

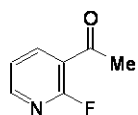
30

40

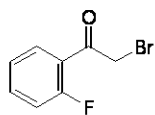
【化 6 7】



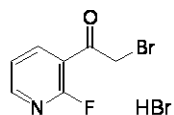
参考例番号31



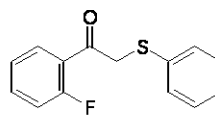
参考例番号32



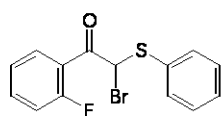
参考例番号33



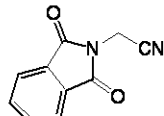
参考例番号34



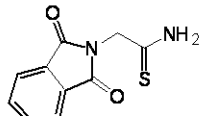
参考例番号35



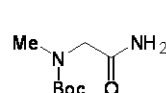
参考例番号36



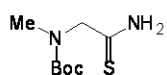
参考例番号37



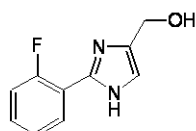
参考例番号38



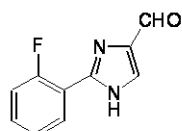
参考例番号39



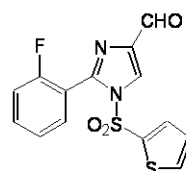
参考例番号40



参考例番号59



参考例番号60



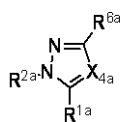
参考例番号61

【 0 9 5 8 】

10

20

【表 3 7】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
386	OH		CH	CO ₂ Et
387	OH		CH	CO ₂ Et
388	OTf		CH	CO ₂ Et
389	OTf		CH	CO ₂ Et
390			CH	CO ₂ Et
391			CH	CO ₂ Et
392			CH	CO ₂ Et
393			CH	CO ₂ Et
394			CH	CO ₂ Et
395			CH	CO ₂ Et
396			CH	CO ₂ Et

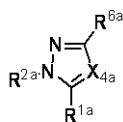
【 0 9 5 9 】

10

20

30

【表 3 8】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
397			CH	CH ₂ OH
398			CH	CH ₂ OH
399			CH	CH ₂ OH
400			CH	CHO
401			CH	CHO
402			CH	CHO
403			CH	CHO
404			CH	CH ₂ N(Me)Boc
405			CH	CH ₂ N(Me)Boc
406			CH	CH ₂ N(Me)Boc

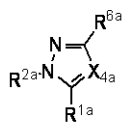
10

20

30

【0 9 6 0】

【表 3 9】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
407			CH	
408			CH	
409			CH	
410			CH	
411			CH	
412			CH	
413			CH	CO ₂ Et
414			CH	CO ₂ Et
415			CH	CH ₂ OH
416			CH	CH ₂ OH

10

20

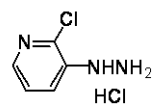
30

【 0 9 6 1 】

【表 4 0】



参考例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}
417			CH	CHO
418			CH	CHO
419			CH	
420			CH	
421			CH	
422			CH	
423			CH	



参考例番号385

【0962】

実施例に記載した化合物の構造を表41～53に示す。

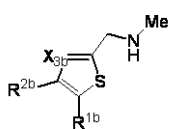
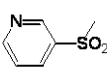
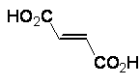
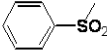
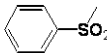
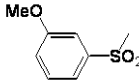
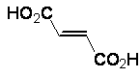
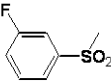
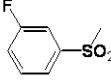
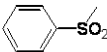
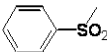
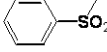
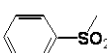
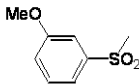
【0963】

10

20

30

【表 4 1】

				
実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	X _{3b}	付加塩
1			CH	
2			CH	HCl
3			CH	HCl
4			CH	
5			CH	HCl
6			CH	HCl
7			CMe	HCl
8			CMe	HCl
9			CMe	HCl
10			CMe	HCl
11			CH	HCl

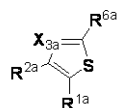
【 0 9 6 4 】

【表 4 2】

実施例番号	R ^{1b}	R ^{2b}	X _{3b}	付加塩
12			N	HCl
13			N	HCl
14			N	HCl
15			N	HCl
16			N	HCl
17			N	HCl

【 0 9 6 5 】

【表 4 3】



実施例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}	付加塩
19			CH	CH_2NHMe	HCl
20			CH	CH_2NHEt	HCl
21			CH	CH_2NMe_2	HCl
22			CH	CH_2N (cyclopropyl ring with OH)	
23			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
24			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
25			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
26			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
27			CH	CH_2NHMe	HCl
28			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
29			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
30			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$

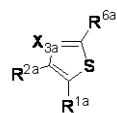
【 0 9 6 6 】

10

20

30

【表 4 4】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}	付加塩
31			CH	CH ₂ NHMe	2HCl
32			CH	CH ₂ NHMe	
33			CH	CH ₂ NHMe	HCl
34			CH	CH ₂ NHMe	HCl
35			CH	CH ₂ NHMe	
36			CH	CH ₂ NHMe	HCl
37			CH	CH ₂ NHMe	HCl
38			CH	CH ₂ NHMe	
39			CH	CH ₂ NHMe	HCl

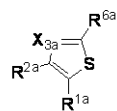
【 0 9 6 7 】

10

20

30

【表 4 5】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	R ^{6a}	付加塩
40			CH	CH ₂ NHMe	HCl
41			CH	CH ₂ NHMe	HCl
42			CH	CH ₂ NHMe	HCl
43			CH	CH ₂ NHMe	HCl
44			CH	CH ₂ NHMe	HCl
45			CH	CH ₂ NHMe	2HCl
46			CH	CH ₂ NHMe	HCl
47			CH	CH ₂ NHMe	HCl
48			CH	CH ₂ NHMe	
49			CH	CH ₂ NHMe	
50			CH	CD ₂ NHMe	

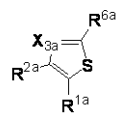
10

20

30

【 0 9 6 8 】

【表 4 6】



実施例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{3a}	R^{6a}	付加塩
51			N	CH_2NHMe	HCl
52			N	CH_2NHMe	
53			N	CH_2NHMe	HCl
54			N	CH_2NHMe	2HCl
55			N	CH_2NHMe	HCl
56			N	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
57			N	CH_2NHMe	HCl
58			N	CH_2NHMe	HCl
59			N	CH_2NHMe	HCl
60			N	CH_2NHMe	
61			N	CH_2NHMe	HCl

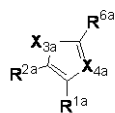
10

20

30

【 0 9 6 9 】

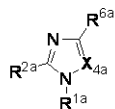
【表 4 7】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{3a}	X _{4a}	R ^{6a}	付加塩
62			O	CH	CH ₂ NHMe	HCl
63			O	CH	CH ₂ NHMe	HCl
64			S	CH	CH ₂ NHMe	
65			S	CH	CH ₂ NHMe	
66			S	CH	CH ₂ NHMe	

【0 9 7 0】

【表 4 8】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}	付加塩
67			CH	CH ₂ NHMe	
68			CH	CH ₂ NHMe	
69			CH	CH ₂ NHMe	
70			CH	CH ₂ NHMe	
71			CH	CH ₂ NHMe	
72			CH	CH ₂ NHMe	1.5
73			CH	CH ₂ NHMe	

【0 9 7 1】

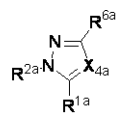
10

20

30

40

【表 4 9】



実施例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{4a}	R^{6a}	付加塩
74			CH	CH_2NHMe	HCl
75			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
76			CH	CH_2NHMe	HCl
77			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
78			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
79			CH	CH_2NHMe	HCl
80			CH	CH_2NHMe	HCl
81			CH	CH_2NHMe	HCl
82			CH	CH_2NHMe	$HO_2C-CH=CH-CO_2H$
83			CH	CH_2NHMe	HCl
84			CH	CH_2NHMe	HCl

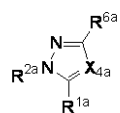
【 0 9 7 2 】

10

20

30

【表 5 0】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}	付加塩
85			CH	CH ₂ NHMe	HCl
86			CH	CH ₂ NHMe	HCl
87			CH	CH ₂ NHMe	
88			CH	CH ₂ NHMe	
89			CH	CH ₂ NHMe	
90			CH	CH ₂ NHMe	
91			CH	CH ₂ NHMe	
92			CH	CH ₂ NHMe	
93			CH	CH ₂ NHMe	
94			CH	CH ₂ NHMe	HCl
95			CH	CH ₂ NHMe	HCl

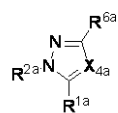
10

20

30

【 0 9 7 3 】

【表 5 1】



実施例番号	R^{1a}	R^{2a}	X_{4a}	R^{6a}	付加塩
96			CH	CH_2NHMe	HCl
97			CH	CH_2NHMe	HCl
98			CH	CH_2NHMe	
99			CH	CH_2NHMe	
100			CH	CH_2NHMe	
101			CH	CH_2NHMe	HCl
102			CH	CH_2NHMe	
103			CH	CH_2NHMe	
104			CH	CH_2NHMe	
105			CH	CH_2NHMe	
106			CH	CH_2NHMe	

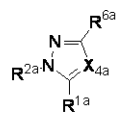
【 0 9 7 4 】

10

20

30

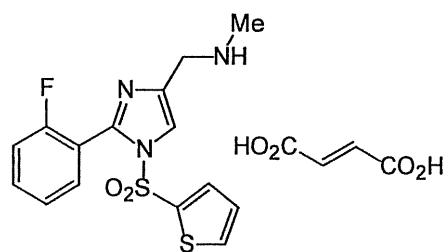
【表 5 2】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}	付加塩
107			CH	CH ₂ NHMe	0.5
108			CH	CH ₂ NHMe	
109			CH	CH ₂ NHMe	
110			CH	CH ₂ NHMe	
111			CH	CH ₂ NHMe	
112			CH	CH ₂ NHMe	
113			CH	CH ₂ NHMe	
114			CH	CH ₂ NHMe	
115			CH	CH ₂ NHMe	

【0 9 7 5】

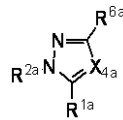
【化 6 8】



実施例番号18

【0 9 7 6】

【表 5 3】



実施例番号	R ^{1a}	R ^{2a}	X _{4a}	R ^{6a}	付加塩
116			CH	CH ₂ NHMe	
117			CH	CH ₂ NHMe	
118			CH	CH ₂ NHMe	
119			CH	CH ₂ NHMe	HCl
120			CH	CH ₂ NHMe	HCl
121			CH	CH ₂ NHMe	HCl
122			CH	CH ₂ NHMe	
123			CH	CH ₂ NHMe	HCl

【0977】

試験例

プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼ (H⁺, K⁺-ATPase) 阻害
 活性試験

ウォールマーク (Wallmark) らの方法 [Biochim. Biophys. Acta, 728, 31 (1983)] に準じて胃粘膜ミクロソーム画分をブタの胃から調製した。まず、胃体部を摘出後、水道水で洗浄した後、3mol/L食塩水に浸し、ペーパータオルで粘膜表面を拭いた。胃粘膜を剥離し、細切後、1mmol/L EDTAおよび10mmol/Lトリス塩酸を含む0.25mol/L蔗糖液 (pH6.8) 中でポリトロン (キネマティカ) を用いてホモジナイズした。得られたホモジネートを20,000×gで30分間遠心分離後、上清を100,000×gで90分間遠心分離した。沈殿部を0.25mol/L蔗糖液で懸濁後、7.5%フィコールを含む0.25mol/L蔗糖液上に重層し、100,000×gで5時間遠心分離した。両層の界面部画分を回収し、0.25mol/L蔗糖液で遠心洗浄を行った。

【0978】

得られたミクロソーム画分は、プロトン、カリウム-アデノシントリホスファターゼ標品として用いた。

【0979】

タンパク質濃度に換算して2.5μg/mLの酵素標品を含む50mmol/Lヘプストリス緩衝液 (5mmol/L塩化マグネシウム、10mmol/L塩化カリウム、10μmol/Lバリノマイシン、pH=6.5) 40μLに、10%ジメチルスルホキシド水溶液に溶解した被験化合物5μLを加えて、37℃で30分間インキュベートした。2mmol/Lのアデノシントリホフェートトリス塩溶液 (50mmol/Lヘプスー

10

20

30

40

50

トリス緩衝液（5 mmol/L 塩化マグネシウム、pH 6.5）5 μ L を加えることにより酵素反応を開始した。37℃で20分間酵素反応を行い、マラカイトグリーン液（0.12% マラカイトグリーン硫酸（2.5 mmol/L）溶液と7.5% モリブデン酸アンモニウムと1.1% Tween 20とを100:25:2の比率で混合した）15 μ L を加え、反応を停止させた。室温で15分間、放置後、生成した無機リンとマラカイトグリーンとの反応物を610 nmの波長で比色定量した。また、塩化カリウムの存在しない反応溶液中の無機リン酸量も同様に測定し、塩化カリウム存在下での無機リン酸量から差し引くことによって、プロトン、カリウム-アデノシントリホスファターゼ活性を測定した。コントロール活性値と被検化合物各濃度における活性値から阻害率（%）を求め、プロトン、カリウム-アデノシントリホスファターゼに対する50%阻害濃度（IC₅₀）を求めた。その結果を表54に示す。

10

【0980】

【表54】

実施例化合物	IC ₅₀ (nM)
2	32
4	64
13	46
18	64
19	88
48	240
56	240
60	310
65	250
67	28
79	190
81	130
86	84
87	86
89	110
98	220
99	76
113	180

20

30

【0981】

表54の結果から、本発明の化合物（I）は優れたH⁺/K⁺-ATPase阻害活性を有することが分かる。

40

【産業上の利用可能性】

【0982】

本発明の化合物（I）は、優れたプロトンポンプ阻害作用を示し、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍、手術後ストレスによる潰瘍等）、 Zollinger-Ellison症候群、胃炎、びらん性食道炎、逆流性食道炎、症候性胃食道逆流症（Symptomatic GERD）、Barrett食道、機能性ディスペプシア、胃癌、胃MALTリンパ腫、あるいは胃酸過多の臨床上有用な予防・治療剤；または消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍、出血性胃炎あるいは侵襲ストレスによる上部消化管出血の抑制剤として有用である。

【0983】

50

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 7 - 2 5 6 2 7 4 および特願 2 0 0 8 - 2 1 8 0 7 6 を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 333/34	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/415
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	

(72)発明者 西田 晴行

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 有川 泰由

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 ９２１２１、サン ディエゴ、サイエンス センター ドラ
イヴ １０４１０、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド内

(72)発明者 平▲せ▼ 慶造

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第２００７／１１４３３８ (WO, A 1)

国際公開第２００７／０６８８１５ (WO, A 2)

国際公開第２００７／０２６９１６ (WO, A 1)

国際公開第２００６／０８４９７５ (WO, A 1)

国際公開第２００６／０３６０２４ (WO, A 1)

国際公開第２００４／１０３９６８ (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 7 / 0 0 - 2 0 7 / 5 0, 2 3 1 / 0 0 - 2 3 3 / 9 6,
2 7 7 / 0 0 - 2 7 7 / 8 4, 3 0 7 / 0 0 - 3 0 7 / 9 4,
3 3 3 / 0 0 - 3 3 3 / 8 0, 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

R E G I S T R Y (S T N)

C A p l u s (S T N)