(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年5 月10 日 (10.05.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/052843 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 207/34 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/541* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/322420

(22) 国際出願日: 2006 年11 月2 日 (02.11.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-321600 2005 年11 月4 日 (04.11.2005) JP
特願2006-251883 2006 年9 月15 日 (15.09.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三浦 正太郎 (MIURA, Shotaro) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 島田 満之 (SHIMADA, Mitsuyuki) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 圓井 省吾 (MARUI, Shogo) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 田村 典一 (TAMURA, Norikazu) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 中田 善久 (NAKADA, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 兎澤 隆一 (TOZAWA, Ryuichi) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 坂本 潤一 (SAKAMOTO, Junichi) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 舟橋 康昇 (FUNABASHI, Yasunori) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP). 細野 博士 (HOSONO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

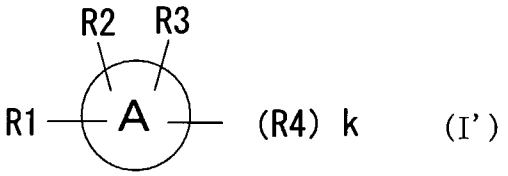
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 複素環アミド化合物およびその用途



(57) Abstract: Disclosed is a FXR inhibitor comprising a compound represented by the formula (I') or a salt or a prodrug of the compound or salt: wherein each symbol is as defined in the description. The FXR inhibitor has an excellent FXR-inhibiting effect, can significantly decrease the blood LDL-cholesterol level or the blood non-HDL-cholesterol level, and exerts an effect of decreasing the triglyceride level, an effect of increasing the HDL-cholesterol level and an effect of promoting the excretion of bile acid into the feces.

(57) 要約: 本発明は、式（Ｉ'）： （式中、各記号は明細書に記載の通りである。）で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含むＦＸＲ阻害剤を提供する。当該ＦＸＲ阻害剤は、優れたＦＸＲ阻害作用を有し、血中ＬＤＬ−コレステロールや非ＨＤＬ−コレステロールを強力に低下させるのみならず、トリグリセリド低下作用やＨＤＬ−コレステロール増加作用、糞中への胆汁酸排泄促進作用を示す。

WO 2007/052843 A1

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 43/00 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 263/34 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

複素環アミド化合物およびその用途

技術分野

本発明は、ファルネソイドーX受容体（ｆａｒｎｅｓｏｉｄ－Ｘ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ；以下、ＦＸＲと略す場合がある）阻害作用を有する化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症等）、黄色腫等の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

血清脂質濃度の異常増加を高脂血症（ｈｙｐｅｒｌｉｐｉｄｅｍｉａ、ｈｙｐｅｒｌｉｐｅｍｉａ）と呼ぶ。血清脂質には、コレステロール（コレステロールエステル、遊離コレステロール）、リン脂質（レシチン、スフィンゴミエリン等）、トリグリセリド（中性脂肪）、遊離脂肪酸、その他のステロール類等があるが、特に、臨床的に問題となるのは、コレステロール、トリグリセリドの増加である（ＣＯＭＭＯＮ　ＤＩＳＥＡＳＥ　ＳＥＲＩＥＳ　Ｎｏ．１９　高脂血症　中村治雄編集　１９９１年１０月１０日発行　南江堂）。

高コレステロール血症が、高血圧、喫煙等とともに心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の重要な危険因子であることは数多くの疫学調査によって明らかにされている。特に、低密度リポタンパク（ＬＤＬ）－コレステロールの高値がそれらに対する重大なリスク因子であることは一般的に知られており、薬剤介入による血中ＬＤＬ－コレステロール値の低減が動脈硬化巣体積の減少や虚血性心疾患の発症予防に有効であることが報告されている（Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇ　Ｄｒｕｇｓ，２００４，１３（６），７０７－１３）。近年報告された血中脂質管理に関する治療ガイドライン（米国ＮＣＥＰ－ＡＴＰIII、日本動脈硬化学会ガイドライン等）では、虚血性心疾

患発症のリスクが高い患者のＬＤＬ－コレステロールの治療目標値は１００ｍｇ／ｄＬ未満とされているが、最新の大規模アウトカム試験の結果等から、心疾患発症リスクが極めて高い患者層では治療目標値を７０ｍｇ／ｄＬ未満とすることも提唱されている（Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ，２００５．９６（４Ａ）．５３Ｅ－５９Ｅ）。血中トリグリセリドの高値は、動脈硬化惹起性の高いＬＤＬ粒子（ｓｍａｌｌ　ｄｅｎｓｅ　ＬＤＬ等）の産生と後述する高密度リポタンパク（ＨＤＬ）の異化を亢進させる可能性が示されていることから（Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２０００，１０６，４５３－４５８）、ＬＤＬ－コレステロールと同様な治療管理が重要である。一方、血中のＨＤＬ－コレステロール値は虚血性心疾患の発症頻度と逆相関することが疫学的に知られている。これはＨＤＬの役割として、末梢組織で過剰となったコレステロールを引き抜き、コレステロール異化排泄能を担う臓器である肝臓に余剰コレステロールを逆転送する作用があることから（Ｃｉｒｃ．Ｒｅｓ．２００５，９６（１２），１２２１－３２）、ＨＤＬ－コレステロールの増加は虚血性心疾患の基礎病変であるアテローム性動脈硬化病変のコレステロールを減少させることにより、病変の進展抑制と退縮に重要であると考えられている。

黄色腫（Ｘａｎｔｈｏｍａｔｏｓｉｓ）は皮膚あるいは結合織に脂質が沈着した病態であり、部位は眼瞼や手掌、腱、関節伸側の皮膚等に認められる。黄色腫の形成機序として、機械的刺激や炎症等により血漿中のリポ蛋白が血管外に漏出し、これをマクロファージが取り込むことにより大量に脂質を蓄積した細胞（泡沫化細胞）が局所に集積する事が知られている。この過程を促進あるいは増悪化をもたらす要因の一つは高脂血症であり、形成される黄色腫の形態は高脂血症タイプに依存するとされている。即ち、高コレステロール血症、特に家族性高コレステロール血症では結節性黄色腫、腱黄色腫、眼瞼黄色腫が、高トリグリセリド血症では発疹性黄色腫が、レムナントリポ蛋白が増加するIII型高脂血症では結節性発疹性黄色腫、手掌黄色腫、手掌線条黄色腫が特異的に観察される。一方、眼瞼黄色腫では必ずしも高コレステロール血症を伴わ

ない場合があり、むしろＨＤＬ－コレステロールが相対的に低下している例が多いことも報告されている（Ｊ．Ａｍ．Ａｃａｄ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ，１９９４，３０，２３６－２４２）。

血中ＬＤＬ－コレステロール値を低下させる薬剤としては、コレスチラミンやコレスチポール等の胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害するもの、エゼチマイブ等の小腸細胞内コレステロール輸送系を阻害してコレステロールの腸管吸収を抑制するもの、さらに３－ｈｙｄｒｏｘｙ－３－ｍｅｔｈｙｌｇｌｕｔａｒｙｌ－ｃｏｅｎｚｙｍｅ　Ａ（ＨＭＧ－ＣｏＡ）還元酵素を阻害するシンバスタチン、アトルバスタチン、プラバスタチン等のコレステロール生合成阻害剤等が臨床的に用いられている。また、血中トリグリセリドの低下やＨＤＬ－コレステロール値の増加薬としては、ゲムフィブロジルやフェノフィブレート等の核内受容体ＰＰＡＲα の活性化薬やナイアシン等のニコチン酸製剤が使用されている。これらの中でＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬は最も強力なＬＤＬ－コレステロール低下作用を示す薬剤として知られているが、コレステロールの生合成以外にユビキノンやドリコール、ヘムＡのような生体の機能維持に必要な成分の生合成も阻害するため、それに起因する副作用が懸念されている。また、最も強力なトリグリセリド低下作用とＨＤＬ－コレステロール上昇作用が期待できるニコチン酸製剤では、顔面紅潮や発疹、耐糖能異常等が高頻度で発現することから使用が制限される場合がある。さらにＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬と胆汁酸捕捉剤の同時服用は、胆汁酸捕捉剤によりＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬の吸収が抑制される場合があり、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬とフィブレート系薬剤の併用は横紋筋融解症の発症リスクを高める等、既存薬の併用には幾つかの制限が報告されている。

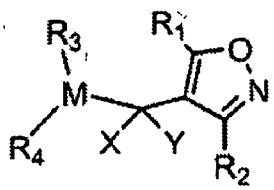
以上のように既存の薬剤は副作用や効力の面で十分に満足できるものではなく、さらに有効でかつ上記薬剤との併用が可能な新規作用機序を有するＬＤＬ－コレステロールおよびトリグリセリドの低下剤およびＨＤＬ－コレステロールの増加剤が望まれている。

ＦＸＲは、肝臓や小腸等に高発現し、ケノデオキシコール酸等の胆汁酸類をリガンドとする核内受容体ファミリーの一つである。ＦＸＲの活性化は、肝臓では胆汁酸合成系の律速酵素であるＣＹＰ７Ａ１とＨＤＬ粒子の主要構成蛋白であるアポ蛋白Ａ－Ｉの遺伝子発現を低下させ、小腸においては胆汁酸再吸収に関与するとされる回腸胆汁酸結合蛋白（Ｉ－ＢＡＢＰ）の遺伝子発現亢進をもたらすことから（Ｒｅｖ．Ｅｎｄｏｃｒ．Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｏｒｄ．２００４，５（４），３１９－２６）、ＦＸＲの阻害は胆汁酸の合成および排泄促進（即ちコレステロールの異化排泄促進）とアポ蛋白Ａ－Ｉの産生亢進につながることが期待できる。胆汁酸の合成および排泄の促進が血中ＬＤＬ－コレステロール低下をもたらすことはコレスチラミン等の胆汁酸捕捉剤で臨床的に証明されており、アポ蛋白Ａ－Ｉの増加が血中ＨＤＬ－コレステロールの増加と動脈硬化病変の進展抑制および退縮に有効であることも種々の動物実験ならびに臨床試験で証明されている（ＪＡＭＡ．２００３；２９０（１７）：２３２２－４）。従って、ＦＸＲ阻害剤は新規なＬＤＬ－コレステロール低下およびＨＤＬ－コレステロール増加薬として有用であるだけではなく、アテローム性動脈硬化病変に対する進展抑制剤や退縮促進剤、黄色種改善剤としても有用と考えられる。

胆汁酸は肝臓で生成され、グリシンまたはタウリンと結合して抱合型胆汁酸となり、胆道より腸内に分泌されたのち、界面活性剤として食餌性脂質の消化吸収に関与する。腸内の胆汁酸の殆どは回腸末端より再吸収された後、門脈を介して肝臓に回収されたのち再利用される。胆汁酸の生理作用としては、その物理化学的特性に起因する界面活性作用のほかに、上記ＦＸＲ等の特異的受容体を介した薬理作用や機序不明の代謝調節作用が知られている。例えば、ＴＧＲ５は肺、脾臓、消化器系組織、筋肉、脂肪組織、単球・マクロファージ系細胞等に発現するＧ－蛋白結合性受容体の一つであり、タウロリトコール酸等の胆汁酸類をリガンドとしている。ＴＧＲ５の活性化は、リポ多糖刺激による単球系細胞からの炎症性サイトカイン類の産生を抑制することから（Ｊ．Ｂｉｏ

l．Ｃｈｅｍ．２００３，２７８（１１），９４３５－４０）、胆汁酸類は末梢組織において抗炎症作用を発揮しうる可能性がある。また、小腸細胞におけるＴＧＲ５の活性化はグルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）産生を促進することが報告されている（Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２００５，３２９（１），３８６－９０）。ＧＬＰ－１は内因性のインスリン分泌促進／グルカゴン産生抑制ホルモンとして作用することが知られていることから、胆汁酸類による糖尿病改善作用が示唆される。さらに、褐色脂肪組織や骨格筋におけるＴＧＲ５の活性化は局所での脂肪酸酸化能を亢進させることから（Nature ２００６，439(7075):402-3）、胆汁酸類による抗肥満作用が期待される。ＦＸＲ阻害剤はＴＧＲ５拮抗作用を有さず、腸管および血漿中の胆汁酸濃度を高めることから、間接的に上記ＴＧＲ５依存的な薬理作用を惹起することが可能である。以上のように、ＦＸＲ阻害剤は血中脂質改善作用に加え、抗炎症、抗糖尿病作用および抗肥満作用も期待できる新規薬剤として有用と考えられる。

ＦＸＲ阻害剤として、ＷＯ０３／０１５７７１には以下の化合物が開示されている。



（式中、R_1は、それぞれ置換されていてもよいアルキル、フェニル、ヘテロアリール等であり；R_2は、それぞれ置換されていてもよいフェニル、ヘテロアリール等であり；R_3およびR_4は独立して、水素原子、アルキル置換フェニル、それぞれ置換されていてもよいビフェニル、ビフェニルエーテル等であるか、R_3とR_4とが一緒になって置換されていてもよい複素環を形成してもよく；Mは、Ｏ、ＮまたはＳであり、ＸおよびＹは独立して、水素またはメチルであるか、ＸとＹとが一緒になってカルボニルを形成してもよい。）。しか

し、当該文献には、本願発明のＦＸＲ阻害剤として使用する化合物は具体的には開示されていない。

また、ＷＯ０３／０９９８２１、ＷＯ０２／０６４１２５、ＷＯ０３／０４３５８１、ＵＳ２００２／０１３２２２３、ＷＯ０３／０６００７８およびＳｃｉｅｎｃｅ，２００２，２９６（５５７３）１７０３－６頁にも、ＦＸＲ阻害剤が開示されているが、その構造は本発明とはかなり異なっており、また、高脂血症や動脈硬化症等の予防・治療作用の説明が明記されておらず、効力や再現性の点で不十分であった。特に、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００２，２９６（５５７３）１７０３－６頁に開示の植物成分Ｇｕｇｇｕｌｓｔｅｒｏｎｅは当初ＦＸＲ阻害剤として報告されたが、その後の検討からＦＸＲ活性化作用や他の核内受容体作用性も有するＦＸＲ調節剤であることが明らかとなっている（Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２００５，６７（３），９４８－５４頁）。また、ヒトにおける血漿脂質改善作用についても一致した成績は得られていない（ＪＡＭＡ．２００３，２９０（６），７６５－７２頁）。

ＷＯ２００４／０４３９５１、ＷＯ２００５／０３７１９９およびＷＯ２００３／０３７３３２には複素環アミド化合物が開示されているが、当該文献にはこれらの化合物がＦＸＲ阻害剤であることは開示されていない。

また、ＷＯ２００５／０３７１９９、ＷＯ２００３／０３７２７４、ＷＯ２０００／０４７５５８、ＷＯ９９／２４４０４、ＷＯ９９／０５１０４、ＵＳ６０２０３５７、ＷＯ２０００／０６９８４９およびＷＯ２００４／０８７６５４にも複素環アミド化合物が開示されているが、当該文献にはこれらの化合物がＦＸＲ阻害剤であることは開示されておらず、また高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の予防、治療に有効であることも開示されていない。

さらに、ＷＯ２００４／１０６２９９にも複素環アミド化合物が開示されているが、当該文献にはこの化合物がＦＸＲ阻害剤であることは開示されておら

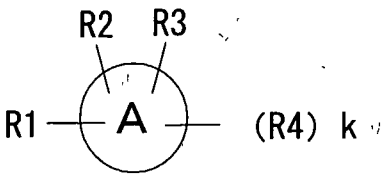
ず、本願発明のＦＸＲ阻害剤として使用する化合物は具体的には開示されていない。

発明の開示

上記の通り、高脂血症等の治療に使用されている既存の薬剤は、治療効果が不十分である点や副作用が懸念される等の点で必ずしも満足できるものではなく、治療効果と安全性の点でより優れた新たな治療剤が望まれていた。

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を行った結果、下記の一般式（Ｉ’）で示される化合物および一般式（Ｉ）で示される化合物が優れたＦＸＲ阻害作用（なお、本願発明において、ＦＸＲ阻害作用とは、ＦＸＲの機能（シグナル伝達等）を阻害する作用を意味し、これには、ＦＸＲ拮抗作用等も含まれる）を有し、血中ＬＤＬ－コレステロールや非ＨＤＬ－コレステロールを強力に低下させるのみならず、トリグリセリド低下作用やＨＤＬ－コレステロール増加作用、糞中への胆汁酸排泄促進作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明は以下の通りである。

［１］　式（Ｉ’）：



(I')

［式中、

環Ａは、５または６員芳香族複素環を示し；

ＲｌおよびＲ２は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基または置換されていてもよい環状基を示すか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよく；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよい$Ｃ_{2-10}$アルケニレン基を示し、

Ｙは、$－ＳＯ_{2}－$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基、$Ｃ_{1-10}$アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロ$Ｃ_{1-10}$アルキル基またはシアノ基を示し、

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を示し、かつ、

ｌ、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０または１を示す）

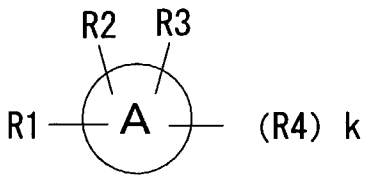
で示される基を示し、かつＲ３は環Ａを構成する炭素原子に結合している；

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示し；かつ

ｋは、０または１を示す]

で示される化合物もしくはその塩（以下、化合物（Ｉ’）ともいう）またはそのプロドラッグを含むＦＸＲ阻害剤。

［２］　式（Ｉ）：



(I)

[式中、

環Ａは、５または６員芳香族複素環を示し；

Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基を示すか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよく；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙは、$-SO_2-$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

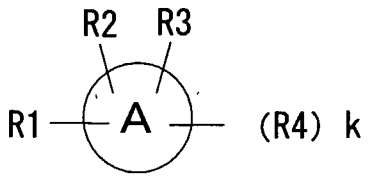
で示される基を示し、かつＲ３は環Ａを構成する炭素原子に結合している；

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子を示し；かつ

ｋは、０または１を示す]

で示される化合物もしくはその塩（以下、化合物（Ｉ）ともいう）またはそのプロドラッグを含むＦＸＲ阻害剤。

［３］　式（Ｉ）：



(I)

[式中、環A、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４およびｋは、それぞれ上記［２］と同義である。

但し、

１）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの３位にそれぞれ結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではなく、かつ

２）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの５位にそれぞれ結合し、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

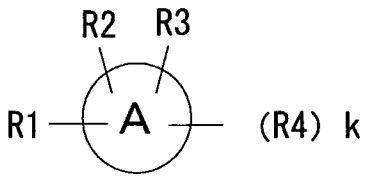
Ｙは、－SO_2－または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基である]

で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む、上記［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［４］　式（Ｉ’）：



(I')

[式中、環A、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４およびｋは、それぞれ上記［１］と同義である。

但し、

1）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの３位にそれぞれ結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではなく、

2）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの５位にそれぞれ結合し、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙは、－SO_2－または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基であり、

3）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ３はピラゾールの４位に結合し、

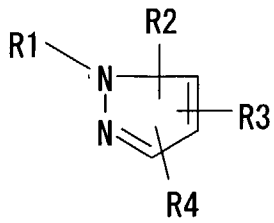
4）環Aは、トリアゾールではなく、かつ

5）環Aがオキサゾール、チアゾールまたはイミダゾールの場合には、ｍは１であり、かつＹは－Ｏ－ではない］

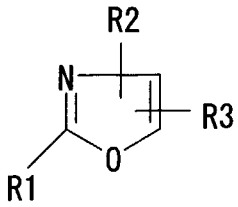
で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む、上記［１］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［５］　環Aが、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、ピリジンまたはピリミジンである、上記［１］または［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

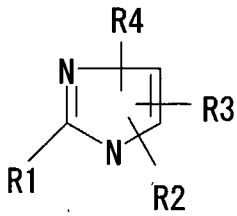
［６］　式（Ｉ）で示される化合物が、以下の式（Ｉａ）～（Ｉｉ）：



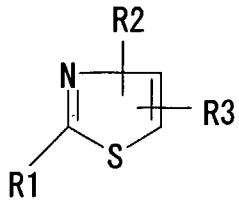
(Ia)



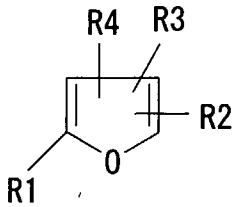
(Ib)



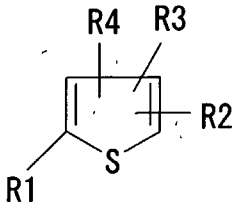
(Ic)



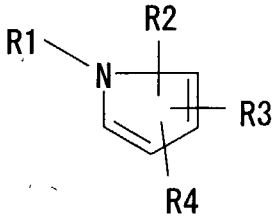
(Id)



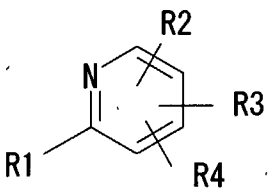
(Ie)



(If)

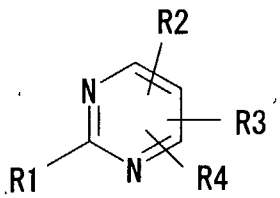


(Ig)



(Ih)

または

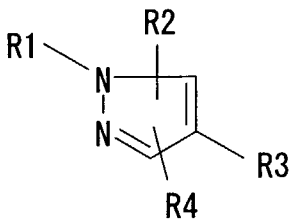


(Ii)

(式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３およびＲ４は、それぞれ上記［２］と同義である)で示される化合物である、上記［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［７］　Ｒ２が結合している環Ａの構成原子と、Ｒ３が結合している環Ａの構成原子とが隣接している、上記［１］または［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［８］　式（Ｉ）で示される化合物が、以下の式（Ｉａａ）：



(Iaa)

(式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３およびＲ４は、それぞれ上記［２］と同義である)

で示される化合物（以下、化合物（Ｉａａ）ともいう）である、上記［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［９］　Ｒ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基である、上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１０］　Ｒ１が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつＲ２が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である、上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１１］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基、置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の複素環基であり、

Ｘが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基であり、

Ｙが、－SO_2－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－または－ＣＨ（ＯＨ）－であり、

Ｒが、水素原子、置換されていてもよい窒素含有複素環基、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C_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基であり、かつ

ｌおよびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１２］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基または置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基であり、

Ｙが、－$ＳＯ_2$－または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基または置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１３］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基であり、

Ｙが、－ＣＯ－であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１４］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいフェニレン基であり、

Ｙが、－ＣＯ－であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよいピペリジニル基である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１５］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基または置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１６］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基、置換されていてもよいインダゾリレン基または置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１７］　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

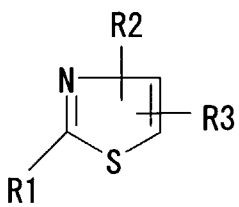
（式中、Ａｒが、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基または置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基である、

上記［８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１８］　式（Ｉ）で示される化合物が、以下の式（Ｉｄ）：



(Id)

［式中、

Ｒ１が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基であり；

Ｒ２が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい２価の環状基であり、

Ｘが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基であり、

Ｙが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり、

Ｒが、水素原子または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

ｌおよびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である］

で示される化合物（以下、化合物（Ｉｄ）ともいう）である、上記［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［１９］　Ｒ１が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；

Ｒ２が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｘが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基であり、

Ｙが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり、

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

ｌおよびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である、

上記［１８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［２０］　Ｒ１が、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；

Ｒ２が、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、置換されていてもよい$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基であり、

Ｘが、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基であり、

Ｙが、－ＣＯ－であり、

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

ｌおよびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

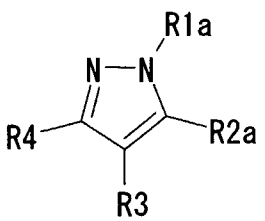
で示される基である、

上記［１８］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［２１］　ｎが０である、上記［１］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［２２］　高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、またはアテローム性動脈硬化症の予防および／または治療剤である、上記［１］または［２］に記載のＦＸＲ阻害剤。

［２３］　式（Ｉ－Ａ）：



(I-A)

［式中、

Ｒ１ａは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し、

Ｒ２ａは、置換されていてもよい環状基を示すか、あるいは

Ｒ１ａとＲ２ａが一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよく；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよい$Ｃ_{2-10}$アルケニレン基を示し、

Ｙは、$－ＳＯ_{2}－$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基、$Ｃ_{1-10}$アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロ$Ｃ_{1-10}$アルキル基またはシアノ基を示し、

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を示し、かつ、

ｌ、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０または１を示す）

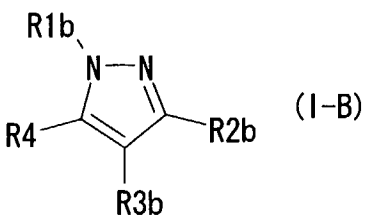
で示される基を示し；かつ

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す。

但し、Ｒ１ａおよびＲ２ａが共に置換されていてもよいフェニル基のとき、Ｙは－Ｏ－ではない]

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ－Ａ）ともいう）。

［２４］　式（Ｉ－Ｂ）：



(I-B)

[式中、

Ｒ１ｂは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｂは、置換されていてもよいフェニル基を示し；

Ｒ３ｂは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒｂ－（Ｘ）ｌ－Ｙｂ－Ｒ

（式中、Ａｒｂは、C_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子で置換されている２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙｂは、$-SO_2-$、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５ｂ）－（式中、Ｒ５ｂは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌは、０または１を示す）

で示される基を示し；かつ

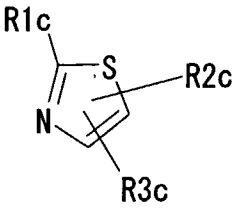
Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す。

但し、

Ｎ－［（４－メチル－３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル）］－３－（４－メチルフェニル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドを除く］

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ－Ｂ）ともいう）。

［２５］　式（Ｉ－Ｃ）：



(I-C)

[式中、

Ｒ１ｃは、置換されていてもよいＣ$_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｃは、置換されていてもよい環状基を示し；かつ

Ｒ３ｃは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－Ｙｃ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいＣ$_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよいＣ$_{2-10}$アルケニレン基を示し、

Ｙｃは、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－または－ＣＯＮ（Ｒ５ｃ）－（式中、Ｒ５ｃは、水素原子または置換されていてもよいＣ$_{1-10}$アルキル基を示す）を示し、

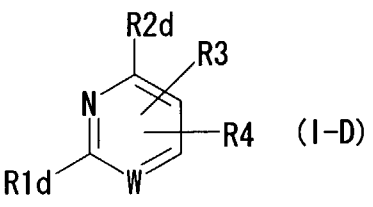
Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいＣ$_{7-13}$アラルキル基、Ｃ$_{1-10}$アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロＣ$_{1-10}$アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌは、０または１を示す）

で示される基を示す]

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ－Ｃ）ともいう）。

［２６］　式（Ｉ－Ｄ）：



(I-D)

[式中、

Ｒ１ｄは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示し；

Ｒ２ｄは、置換されていてもよいフェニル基を示し；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙは、$-SO_2-$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

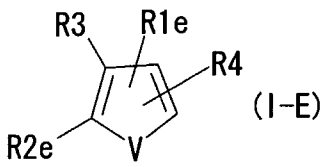
で示される基を示し；

Ｗは、Ｃ、ＣＨまたはＮを示し；かつ

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す]

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ－Ｄ）ともいう）。

［２７］　式（Ｉ－Ｅ）：



[式中、

Ｒ１ｅは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｅは、置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよい$Ｃ_{2-10}$アルケニレン基を示し、

Ｙは、$－ＳＯ_{2}－$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基、$Ｃ_{1-10}$アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロ$Ｃ_{1-10}$アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

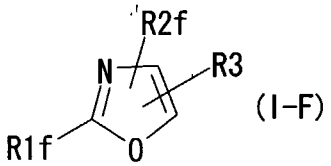
で示される基を示し；

Ｖは、Ｏ、Ｓ、ＮまたはＮＨを示し；かつ

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す]

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ－Ｅ）ともいう）。

［２８］　式（Ｉ－Ｆ）：



(I-F)

[式中、

Ｒ１ｆは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｆは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；かつ

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Xは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Yは、$-SO_2-$、−SO−、−S−、−O−、−CO−、−CON（R5）−、−N（R5）CO−（式中、R5は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または−CH（OH）−を示し、

Rは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

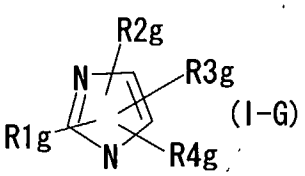
lおよびmは、それぞれ独立して、0または1を示す）

で示される基を示す。

但し、R1fがフェニル基のとき、R3は、オキサゾール環の酸素原子に隣接する炭素原子に結合する]

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（I−F）ともいう）。

[29] 式（I−G）：



[式中、

R1gおよびR2gは、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基を示し；

R3gは、式：−CONH−Ar−（X）l−Yg−R

（式中、Arは、置換されていてもよい2価の環状基を示し、

Xは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ygは、$-SO_2-$または−CO−を示し、

Rは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

lは、0または1を示す）

で示される基を示し、かつR３ｇはイミダゾール環を構成する炭素原子に結合している；かつ

Ｒ４ｇは、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子を示す]

で示される化合物またはその塩（以下、化合物（Ｉ－Ｇ）ともいう）。

［３０］ 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸、

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸、

N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル、

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル、

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]カルバモイル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸、

N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸、

4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸、および

4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸、

からなる群から選ばれる化合物またはその塩。

[３１] 上記[２３]～[３０]のいずれかに記載の化合物のプロドラッグ。

[３２] 上記[２３]～[３０]のいずれかに記載の化合物またはそのプロドラッグを含むＦＸＲ阻害剤。

化合物（Ｉ）は、ＦＸＲ阻害作用を示すので、当該化合物は、高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、またはアテローム性動脈硬化症の予防および／または治療剤として非常に有用である。

発明を実施するための最良の形態

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

本明細書中の「炭化水素基」は、特に断りのない限り、C_{1-10}アルキル基、C_{2-10}アルケニル基、C_{2-10}アルキニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルケニル基、C_{4-10}シクロアルカジエニル基、縮合環状炭化水素基、C_{6-14}アリール基、C_{7-13}アラルキル基、C_{8-13}アリールアルケニル基、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基等を意味する。

本明細書中の「C_{1-10}アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を意味する。好ましくは、C_{1-6}アルキル基である。

本明細書中の「C_{2-10}アルケニル基」は、特に断りのない限り、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、４－メチル－３－ペンテニル、１－ヘキセニル、３－ヘキセニル、５－ヘキセニル、１－ヘプテニル、１－オクテニル等を意味する。好ましくはC_{2-6}アルケニル基である。

本明細書中の「C_{2-10}アルキニル基」は、特に断りのない限り、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、５－ヘキシニル、１－ヘプチニル、１－オクチニル等を意味する。好ましくはC_{2-6}アルキニル基である。

本明細書中の「C_{3-10}シクロアルキル基」は、特に断りのない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を意味する。好ましくはC_{3-6}シクロアルキル基である。なお、C_{3-10}シクロアルキル基には、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［３．２．２］ノニル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ビシクロ［４．２．１］ノニル、ビシクロ［４．３．１］デシル、アダマンチル等の橋かけ式のC_{7-10}シクロアルキル基も含まれる。

本明細書中の「C_{3-10}シクロアルケニル基」は、特に断りのない限り、2－シクロペンテン－1－イル、3－シクロペンテン－1－イル、2－シクロヘキセン－1－イル、3－シクロヘキセン－1－イル等を意味する。好ましくはC_{3-6}シクロアルケニル基である。

本明細書中の「C_{4-10}シクロアルカジエニル基」は、特に断りのない限り、2，4－シクロペンタジエン－1－イル、2，4－シクロヘキサジエン－1－イル、2，5－シクロヘキサジエン－1－イル等を意味する。好ましくはC_{4-6}シクロアルカジエニル基である。

本明細書中の「縮合環状炭化水素基」は、特に断りのない限り、C_{3-10}シクロアルカン、C_{3-10}シクロアルケンまたはC_{4-10}シクロアルカジエンが、それぞれベンゼン環と縮合して形成する環から誘導される基を意味し、当該C_{3-10}シクロアルカン、C_{3-10}シクロアルケンおよびC_{4-10}シクロアルカジエンとしては、上記のC_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルケニル基およびC_{4-10}シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。該縮合環状炭化水素基の具体例としては、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

本明細書中の「C_{6-14}アリール基」は、特に断りのない限り、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル等を意味する。好ましくはフェニル、1－ナフチル、2－ナフチル等のC_{6-10}アリール基である。

本明細書中の「C_{7-13}アラルキル基」は、特に断りのない限り、ベンジル、2－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、6－フェニルヘキシル、7－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等を意味する。

本明細書中の「C_{8-13}アリールアルケニル基」は、特に断りのない限り、スチリル等を意味する。

本明細書中の「C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基」は、特に断りのない限り、シクロヘキシルメチル等を意味する。

本明細書中の「C_{1-10}アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ等を意味する。好ましくはC_{1-6}アルコキシ基である。

本明細書中の「C_{1-10}アルキルチオ基」は、特に断りのない限り、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、イソブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ等を意味する。好ましくはC_{1-6}アルキルチオ基である。

本明細書中の「C_{1-10}アルキルスルホニル基」は、特に断りのない限り、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ｓｅｃ－ブチルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル等を意味する。好ましくはC_{1-6}アルキルスルホニル基である。

本明細書中の「環状基」は、特に断りのない限り、前記で定義した、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルケニル基、C_{4-10}シクロアルカジエニル基、縮合環状炭化水素基およびC_{6-14}アリール基、ならびに複素環基等を意味する。

本明細書中の「複素環基」は、特に断りのない限り、芳香族複素環基および非芳香族複素環基を意味する。

本明細書中の「芳香族複素環基」は、特に断りのない限り、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する４～７員（好ましくは５または６員）の単環式芳香族

複素環基、および縮合芳香族複素環基を意味する。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら４～７員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、１ないし２個の窒素原子を含む５または６員環、１個の硫黄原子を含む５員環またはベンゼン環等とが１ないし２個縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、

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

キノリル（例、２－キノリル、３－キノリル、４－キノリル、６－キノリル）、イソキノリル（例、３－イソキノリル）、キナゾリル（例、２－キナゾリル、

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

等が挙げられる。

本明細書中の「非芳香族複素環基」は、特に断りのない限り、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する４～７員（好ましくは５または６員）の単環式非芳香族複素環基、および縮合非芳香族複素環基を意味する。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら４～７員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、１ないし２個の窒素原子を含む５または６員環、１個の硫黄原子を含む

５員環またはベンゼン環等とが１ないし２個縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、

ピロリジニル（例、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、１－ピペラジニル、２－ピペラジニル、３－ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン－１－イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン－２－イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン－２－イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン－２－イル、イミダゾリジン－３－イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン－２－イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン－２－イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン－２－イル、イミダゾリン－３－イル）、ジオキソリル（例、１，３－ジオキソール－４－イル）、ジオキソラニル（例、１，３－ジオキソラン－４－イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）、２－チオキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル、ピラニル（例、４－ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、２－テトラヒドロピラニル、３－テトラヒドロピラニル、４－テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、４－チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、２－テトラヒドロチオピラニル、３－テトラヒドロチオピラニル、４－テトラヒドロチオピラニル）、１－オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、１－オキシドテトラヒドロチオピラン－４－イル）、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオピラン－４－イル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン－１－イル、ピラゾリジン－３－イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン－１－イル）、テトラヒドロピリミジニル（例、テトラヒドロピリミジン－１－イル、

テトラヒドロピリミジン－２－イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）、ジヒドロオキサゼピニル等の単環式非芳香族複素環基；

インドリニル、ジヒドロインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）、ジヒドロイソインドリル（例、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、４，５，６，７－テトラヒドロ－１－ベンゾフラン－３－イル）、クロメニル（例、４Ｈ－クロメン－２－イル、２Ｈ－クロメン－３－イル）、ジヒドロキノリニル（例、１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）、テトラヒドロキノリニル（例、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－４－イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、１，２－ジヒドロイソキノリン－４－イル）、テトラヒドロイソキノリニル（例、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル）、ジヒドロフタラジニル（例、１，４－ジヒドロフタラジン－４－イル）、ジヒドロベンズオキサゼピニル等の縮合非芳香族複素環基；

等が挙げられる。なお、非芳香族複素環基には、７－アザビシクロ［２．２．１］シクロヘプチル等の橋かけ式の非芳香族複素環基も含まれる。

本明細書中の「環」は、特に断りのない限り、前記で定義した「環状基」に対応する環を意味する。

本明細書中の「５または６員芳香族複素環」は、特に断りのない限り、前記で定義した「環状基」として例示した「複素環基」に対応する環のうち５または６員の芳香族複素環であるものを意味する。

本明細書中の「２価の環状基」は、特に断りのない限り、前記で定義した「環状基」に対応する環から誘導される２価の基を意味する。

本明細書中の「C_{1-10}アルキレン基」は、特に断りのない限り、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-CH(CH_3)-$、$-C(CH_3)_2-$、$-CH(C_2H_5)-$、$-CH(C_3H_7)-$、$-CH(CH(CH_3)_2)-$、$-(CH(CH_3))_2-$、$-CH_2CH(CH_3)-$、$-CH(CH_3)CH_2-$、$-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$、$-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$、等を意味する。好ましくはC_{1-6}アルキレン基である。

本明細書中の「C_{2-10}アルケニレン基」は、特に断りのない限り、$-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-CH=CH-$、$-CH_2-CH=CH-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH=CH-$、$-CH=CH-CH=CH-$、$-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$、

等を意味する。好ましくはC_{2-6}アルケニレン基である。

本明細書中の「ハロC_{1-10}アルキル基」は、特に断りのない限り、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチル、１，１，１－トリフルオロエチル、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル等を意味する。好ましくはハロC_{1-6}アルキル基である。

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

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

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

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

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

以下、式（Ｉ’）および式（Ｉ）で用いられる各記号の定義について詳述する。

Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基または置換されていてもよい環状基を示すか、あるいはＲ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよい。

好ましくは、Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基を示すか、あるいはＲ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよい。

Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」、「置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基」の「C_{1-10}アルキルチオ基」および「置換されていてもよいC_{1-10}アルキルス

ルホニル基」の「C_{1-10}アルキルスルホニル基」は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、

（1）1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基；

（2）(i)ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびカルボキシル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(ii)ヒドロキシ基、

(iii)C_{1-6}アルコキシ基、

(iv)カルボキシル基、

(v)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(iv)C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）、

(vii)カルバモイル基、

(viii)シアノ基、

(ix)1ないし3個のオキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、および

(x)ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；

（3）(i)ハロゲン原子およびカルボキシル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(ii)ヒドロキシ基、

(iii)C_{1-6}アルコキシ基、および

(iv)ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基；

（4）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルコキシ基、オキソ基およびハロゲン原子から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基；

（5）(i)C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、カルボキシル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(ii)C_{3-10}シクロアルキル基、

(iii)C_{7-13}アラルキル基、

(iv)C_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(v)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(vi)C_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）、

(vii)C_{7-13}アラルキルーカルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）、

(viii)C_{1-6}アルキルーカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル）、

(ix)C_{6-14}アリールーカルバモイル基（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）、

(x)C_{7-13}アラルキルーカルバモイル基（例、ベンジルカルバモイル）、

(xi)C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）、

(xii)C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、１－ナフタレンスルホニル、２－ナフタレンスルホニル）、および

(xiii)C_{7-13}アラルキルスルホニル基（例、ベンジルスルホニル）

から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基；

（6）アミジノ基；

（7）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基；

（8）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基；

（9）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

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

(ii)C_{6-14}アリール基、

(iii)C_{7-13}アラルキル基、

(iv)C_{3-10}シクロアルキル基、および

(v)芳香族複素環－C_{1-6}アルキル基（例、フルフリル）

から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

（11）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

（12）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

（13）カルボキシル基；

（14）ヒドロキシ基；

（15）ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、C_{3-10}シクロアルキル基およびC_{6-14}アリール基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基；

（16）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

（17）C_{3-10}シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）；

（18）C_{7-13}アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

（１９）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

（ii）カルボキシル基、

（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、カルボキシル基およびヒドロキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

（iv）ハロゲン原子、

（v）シアノ基、および

（vi）芳香族複素環基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）；

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

（２１）メルカプト基；

（２２）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

（２３）C_{7-13}アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

（２４）C_{6-14}アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

（２５）スルホ基；

（２６）シアノ基；

（２７）アジド基；

（２８）ニトロ基；

（２９）ニトロソ基；

（３０）ハロゲン原子；

（３１）C_{1-6}アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；

（３２）オキソ基；

（３３）C_{3-10}シクロアルキルーC_{1-6}アルキルオキシ基（例、シクロプロピルメチルオキシ）；

（３４）C_{1-3}アルキレンジオキシ基；

（３５）カルボキシル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）；

（３６）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）；

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

Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{6-14}アリール基、窒素含有複素環基等が好ましい。

Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、それぞれ置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、

（１）前記したC_{1-10}アルキル基が有していてもよい置換基として例示した基；

（２）(i) ハロゲン原子、

(ii) カルボキシル基、

(iii) ヒドロキシ基、

(iv) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

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

(vi) カルバモイル基、

(vii) １ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、

(viii) １ないし３個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(ix) 非芳香族複素環基

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

(3) ハロゲン原子、カルボキシル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル、1ープロペニル）；

(4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基；

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

R1とR2が一緒になって、それらが結合している5または6員芳香族複素環の構成原子と共に形成する「置換されていてもよい環」の「環」としては、複素環等が好ましい。該「置換されていてもよい環」の「環」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R1またはR2で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

R1およびR2の具体例としては、それぞれ独立して、

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

(b) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(c) (i) C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、(ii) C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

(d) カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（g）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（2）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

（3）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

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

（5）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（g）シアノ基、

（h）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（j）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｋ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（６）複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、フリル）

等が挙げられる。

好ましくは、Ｒ１およびＲ２の具体例としては、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

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

（４）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（５）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

等が挙げられる。

あるいは、Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に「置換されていてもよい環」を形成してもよく、そのような環としては、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）等が挙げられる。

環Ａの具体例としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン等が挙げられ、特にピラゾールが好ましい。

Ｒ３は、

式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Xは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Yは、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$、$-N(R5)CO-$（式中、R5は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または$-CH(OH)-$を示し、

Rは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、

R6およびR7は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示し、かつ、

l、mおよびnは、それぞれ独立して、0または1を示す）

で示される基を示し、かつR3は環Aを構成する炭素原子に結合している。

好ましくは、R3は、式：$-CONH-Ar-(X)l-(Y)m-R$

（式中、Arは、置換されていてもよい2価の環状基を示し、

Xは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Yは、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$、$-N(R5)CO-$（式中、R5は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または$-CH(OH)-$を示し、

Rは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

lおよびmは、それぞれ独立して、0または1を示す）

で示される基であり、かつR3は環Aを構成する炭素原子に結合している。

本発明では、R2が結合している環Aの構成原子と、R3が結合している環Aの構成原子とが隣接していることが好ましい。

Ａｒで示される「置換されていてもよい２価の環状基」の「２価の環状基」としては、C_{6-14}アリーレン基、２価の縮合環状炭化水素基、２価の複素環基等が好ましい。ここで、２価の複素環基の好適な具体例としては、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン等が挙げられ、中でも、２価の窒素含有縮合複素環基が好ましく、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、インダゾリレンがより好ましく、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレンが特に好ましい。

Ａｒで示される「置換されていてもよい２価の環状基」の「２価の環状基」は、それぞれ置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ａｒの具体例としては、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｅ）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｇ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｈ）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン、インダニレン）、

（３）（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

等が挙げられる。

好ましくは、Ａｒの具体例としては、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン）、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン）

等が挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基」の「C_{1-10}アルキレン基」および「置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基」の「C_{2-10}アルケニレン基」は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R1またはR2で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Xの具体例としては、

（1）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$）、

（2）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

等が挙げられる。

R5で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R1またはR2で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

R5の具体例としては、

（1）水素原子、

（2）C_{1-10}アルキル基（例、メチル）

等が挙げられ、中でも、水素原子が好ましい。

Yとしては、好ましくは、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$、$-N(R5)CO-$（式中、R5は、水素原子また

はC$_{1-10}$アルキル基（例、メチル）である）または－CH（OH）－であり、より好ましくは、－SO$_2$－、－SO－、－S－、－O－、－CO－、－CON（R5）－（式中、R5は、水素原子またはC$_{1-10}$アルキル基（例、メチル）である）または－CH（OH）－であり、特に好ましくは、－SO$_2$－または－CO－である。

Rで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、窒素含有複素環基、C$_{6-14}$アリール基、C$_{3-10}$シクロアルキル基等が好ましい。

Rで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R1またはR2で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Rで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C$_{1-10}$アルキル基、C$_{2-10}$アルケニル基、C$_{7-13}$アラルキル基、C$_{8-13}$アリールアルケニル基、C$_{3-10}$シクロアルキル基、C$_{3-10}$シクロアルケニル基、縮合環状炭化水素基、C$_{6-14}$アリール基、複素環基；アシル基等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

これらC$_{1-10}$アルキル基、C$_{2-10}$アルケニル基、C$_{7-13}$アラルキル基、C$_{8-13}$アリールアルケニル基、C$_{3-10}$シクロアルキル基、C$_{3-10}$シクロアルケニル基、縮合環状炭化水素基、C$_{6-14}$アリール基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

ここで、C$_{1-10}$アルキル基およびC$_{2-10}$アルケニル基の置換基としては、R1またはR2で示される「置換されていてもよいC$_{1-10}$アルキル基」の

「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

また、C_{7-13}アラルキル基、C_{8-13}アリールアルケニル基、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルケニル基、縮合環状炭化水素基、C_{6-14}アリール基および複素環基の置換基としては、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

Ｒで示される「置換されていてもよいアミノ基」における「置換基」として例示した「アシル基」としては、例えば、式：$-COR^a$、$-CO-OR^a$、$-SO_2R^a$、$-SOR^a$、$-CO-NR^{a'}R^{b'}$、$-CS-NR^{a'}R^{b'}$［式中、R^aは、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。$R^{a'}$および$R^{b'}$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または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは$R^{a'}$および$R^{b'}$は、隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい含窒素複素環を形成する］で表される基等が挙げられる。

R^a、$R^{a'}$または$R^{b'}$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」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、当該炭化水素基が、C_{1-10}アルキル基、C_{2-10}アルケニル基およびC_{2-10}アルキニル基である場合は、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。また、当該炭化水素基が、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルケニル基、C_{4-10}シクロアルカジエニル基、縮合環状炭化水素基、C_{6-14}アリール基、C_{7-13}アラルキル基、C_{8-13}アリールアルケニル基およびC_{3-10}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル基である場合は、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示

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

R^a、R^a'またはR^b'で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

R^a'およびR^b'が隣接する窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも１個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし２個含有していてもよい５～７員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキソピペラジン等が挙げられる。

該含窒素複素環は、置換可能な位置に１ないし３個（好ましくは１または２個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

「アシル基」の好適な例としては、

（１）ホルミル基；

（２）カルボキシル基；

（３）C_{1-6}アルキルーカルボニル基；

（４）カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基およびC_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基から選ばれる

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

（5）C_{3-10}シクロアルキルーカルボニル基（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

（6）ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC_{1-6}アルキル基（すなわち、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基）、C_{1-6}アルコキシ基、カルボキシル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル、1ーナフトイル、2ーナフトイル）；

（7）カルボキシル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシーカルボニル基（例、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）；

（8）カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基およびC_{1-6}アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキルオキシーカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）；

（9）ハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

（10）カルボキシル基、カルバモイル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

（11）C_{1-6}アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；

（12）チオカルバモイル基；

（１３）C_{7-13}アラルキルーカルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）；

（１４）C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}アリール基、C_{7-13}アラルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、カルボキシル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環ーカルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、キノキサリニルカルボニル）；

等が挙げられる。

Ｒで示される「置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基」の「C_{7-13}アラルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒの具体例としては、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（viii）C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリル

オキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（ｃ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル）、

（ｄ）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（ｅ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（１）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（ｉｖ）ヒドロキシ基、（ｖ）１ないし３個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（ｍ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（ｎ）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｅ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（ｄ）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、

（１０）シアノ基

等が挙げられる。

好ましくは、Ｒの具体例としては、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ｉｉ）カルボキシル基、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｖ）カルバモイル基、

（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、

チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、7－アザビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（3）（a）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（4）（a）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［3．1．1］ヘプチル、ビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（5）（a）（i）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［3．1．1］ヘプチル）、(ii)C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、(iii)C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（b）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［3．1．1］ヘプチル、ビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（c）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（d）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（e）1ないし3個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換され

ていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル）、

（１０）シアノ基

等が挙げられる。

Ｒ６またはＲ７で示される「置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基」の「C_{1-6}アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ６およびＲ７の具体例としては、それぞれ独立して、

（１）水素原子、

（２）C_{1-10}アルキル基（例、エチル）

等が挙げられる。

ｍが１のとき、好ましくは、ｌは０である。

Ａｒが置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基のとき、好ましくは、ｍは０である。

ｎは、好ましくは０である。

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す。

好ましくは、Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子を示す。

Ｒ４で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ４の具体例としては、

（１）水素原子、

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、

（３）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（４）シアノ基

等が挙げられる。

好ましくは、Ｒ４の具体例としては、

（１）水素原子、

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、

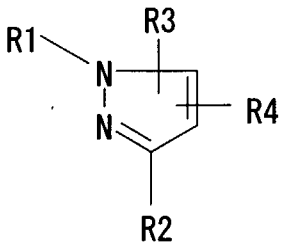
（３）ハロゲン原子（例、塩素原子）

等が挙げられ、中でも、水素原子が好ましい。

なお、環Ａの種類によってはＲ４が存在し得ない場合もあり（例えば、後述する式（Ｉｂ）および（Ｉｄ）の場合）、この場合はｋは０となる。

化合物（Ｉ）および化合物（Ｉ’）においては、

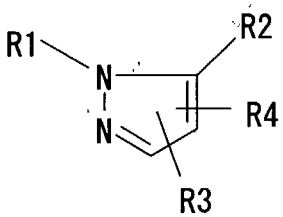
１）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの３位にそれぞれ結合し、即ち、



（式中の各記号は、前記と同義である）

であり、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではなく、かつ

２）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの５位にそれぞれ結合し、即ち



（式中の各記号は、前記と同義である）

であり、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙは、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり、かつ

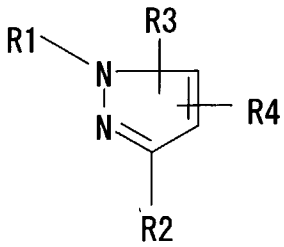
Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基である

ことが好ましい。

さらに、化合物（Ｉ）および化合物（Ｉ’）においては、

1）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの３位にそれぞれ結合し、即ち、

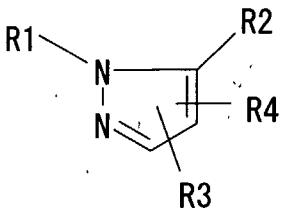


（式中の各記号は、前記と同義である）

であり、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではなく、

2）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの５位にそれぞれ結合し、即ち



（式中の各記号は、前記と同義である）

であり、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙは、－SO_2－または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基であり、

3）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ３はピラゾールの４位に結合し、

4）環Aは、トリアゾールではなく、かつ

5）環Aがオキサゾール、チアゾールまたはイミダゾールの場合には、mは１であり、かつYは－Ｏ－ではない

ことがさらに好ましい。

化合物（Ｉ’）の好適化合物

化合物（Ｉ’）は、好ましくは、

環Aが、５または６員芳香族複素環（例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン）であり；

Ｒ１およびＲ２が、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）（ｉ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

（３）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

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

（５）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｋ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（６）複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、フリル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成し；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）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）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｅ）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｇ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｈ）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン、インダニレン）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

であり；

Ｘが、

（１）C_{1-10}アルキレン基（例、－CH_2－、－（CH_2）$_2$－、－（CH_2）$_3$－、－（CH_2）$_4$－、－（CH_2）$_5$－、－（CH_2）$_6$－、－（CH_2）$_7$－）、または

（２）C_{2-10}アルケニレン基（例、－ＣＨ＝ＣＨ－）

であり；

Ｙが、－SO_2－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、（式中、Ｒ５が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または－ＣＨ（ＯＨ）－であり；

Ｒが、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（viii）C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（ｃ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル）、

（ｄ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（ｅ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（ｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されて

いてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iv）ヒドロキシ基、（v）１ないし３個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（m）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（n）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（a）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（c）カルボキシル基、

（d）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（e）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（a）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（ｄ）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、または

（１０）シアノ基

であり；

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基（例、エチル）であり；かつ

ｌ、ｍおよびｎが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基であり、かつＲ３は環Ａを構成する炭素原子に結合している；

Ｒ４が、

（１）水素原子、

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、

（３）ハロゲン原子（例、塩素原子）、または

（４）シアノ基

であり；かつ

ｋが、０または１である；

化合物である。

化合物（Ｉ）の好適化合物

化合物（Ｉ）は、好ましくは、

環Ａが、５または６員芳香族複素環（例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン）であり；

ＲｌおよびＲ２が、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）（ｉ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

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

（4）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）1または2個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（g）シアノ基、

（h）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（j）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（k）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（5）複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、フリル）

であるか、あるいは

R1とR2が一緒になって、それらが結合している5または6員芳香族複素環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成し；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｅ）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｇ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｈ）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン、インダニレン）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

であり；

Xが、

（1）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$）、または

（2）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Yが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$、（式中、R5が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または$-CH(OH)-$であり；

Rが、

（1）水素原子、

（2）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（viii）C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（c）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよい1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iv）ヒドロキシ基、（v）１ないし３個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（m）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換され

ていてもよい芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（ｎ）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｅ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メト

キシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（b）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（c）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（d）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（e）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基、

（c）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（d）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、または

（１０）シアノ基

であり；かつ

１およびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基であり、かつＲ３は環Ａを構成する炭素原子に結合している；

Ｒ４が、

（１）水素原子、

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、または

（３）ハロゲン原子（例、塩素原子）

であり；かつ

ｋが、０または１である；

化合物である。

化合物（Ｉ）の好適化合物

化合物（Ｉ）は、さらに好ましくは、

環Ａが、５または６員芳香族複素環（例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン）であり；

Ｒ１およびＲ２が、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（2）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

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

（4）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（５）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であるか、あるいは、

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成し；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）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）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン）、または

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン）

であり；

Xが、

（1）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$）、または

（2）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Yが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$、（式中、R5が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または$-CH(OH)-$であり；

Rが、

（1）水素原子、

（2）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（ｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｉ）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（5）（a）（i）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［3.1.1］ヘプチル）、(ii)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、(iii)C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（b）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［3.1.1］ヘプチル、ビシクロ［2.2.1］ヘプチル）、

（c）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（d）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（e）1ないし3個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（6）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基

等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、2－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）、

（7）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（8）ヒドロキシ基、

（9）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル）、または

（１０）シアノ基

であり；かつ

１およびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基であり、かつＲ３は環Ａを構成する炭素原子に結合している；

Ｒ４が、

（１）水素原子、

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、または

（３）ハロゲン原子（例、塩素原子）

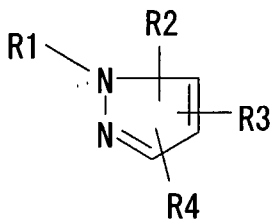
であり；かつ

ｋが、０または１である；

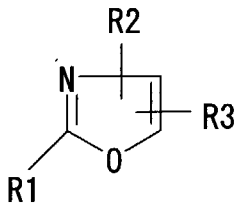
化合物である。

化合物（Ｉ’）の中でも、化合物（Ｉ）が好ましい。

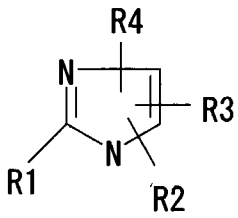
化合物（Ｉ’）および化合物（Ｉ）は、好ましくは、式（Ｉａ）～式（Ｉｉ）：



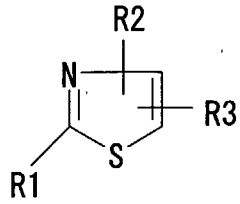
(Ia)



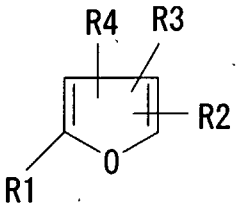
(Ib)



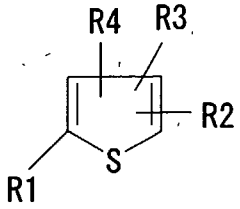
(Ic)



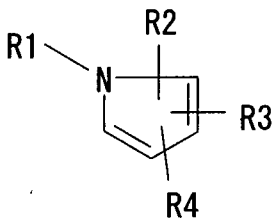
(Id)



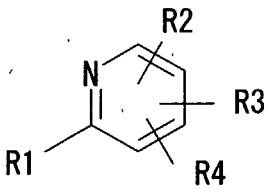
(Ie)



(If)

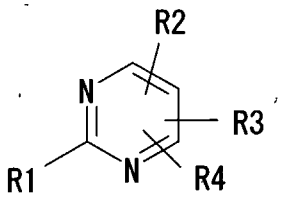


(Ig)



(Ih)

または



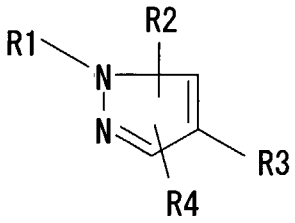
(Ii)

（式中の各記号は、前記と同義である）

で表される化合物（以下、それぞれ化合物（Ｉａ）～化合物（Ｉｉ）と略記する）である。とりわけ、Ｒ２が結合している環の構成原子と、Ｒ３が結合している環の構成原子とが隣接している化合物が好ましい。

以下、化合物（Ｉａ）～化合物（Ｉｉ）のそれぞれについて好適な化合物を挙げる。

化合物（Ｉａ）は、好ましくは、式（Ｉａａ）：



(Iaa)

（式中の各記号は、前記と同義である）

で表される化合物（以下、化合物（Ｉａａ）と略記する）である。

但し、

1）Ｒ２がピラゾールの３位に結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではない。

2）Ｒ２がピラゾールの５位に結合し、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙは、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基である。

化合物（Ｉａａ）において、

Ｒ１は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基であり、かつ

Ｒ２は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基であることが好ましい。

但し、以下の条件を満足することが好ましい。

1）Ｒ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではない。

2）Ｒ２がピラゾールの５位に結合し、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙは、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基である。

3）Ｒ２がピラゾールの３位に結合し、Ｒ１が置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基であり、かつＲ２が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－SO_2－Ｒ、または

－ＣＯＮＨ－Ａｒ－ＣＯ－Ｒ

で示される基である。

4）以下の化合物を除く。

Ｎ－［４－メチル－３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－３－（４－メチルフェニル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ，Ｎ’－［５－（４－ブロモフェノキシ）－１，３－フェニレン］ビス［１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド］、

Ｎ，Ｎ’－［５－（４－ヒドロキシフェノキシ）－１，３－フェニレン］ビス［１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド］、

Ｎ－［３－（４－ヨードフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－［３，５－ビス（フェニルチオ）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

Ｎ－［３－（４－メトキシフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（４－エトキシフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－（３－アミノ－５－フェノキシフェニル）－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（４－クロロフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（４－ブロモフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（４－フルオロフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［４－メチル－３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－３－（４－メチルフェニル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－メチルフェニル）－N－［３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－メトキシフェニル）－N－［２－（４－モルホリニル）－５－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－クロロフェニル）－N－［４－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－クロロフェニル）－１－フェニル－N－［３－（１－ピペリジニルスルホニル）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－フルオロフェニル）－１－フェニル－N－［３－（１－ピペリジニルスルホニル）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－フルオロフェニル）－N－［３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［４－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－クロロフェニル）－N－［３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル］－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

１，３－ジフェニル－N－［３－（１－ピペリジニルスルホニル）フェニル］－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

３－（４－フルオロフェニル）－N－［４－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－メトキシフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３，５－ビス（３－メチルフェノキシ）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－［３－（ジエチルアミノ）フェノキシ］－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

５－メチル－N－（３－ニトロ－５－フェノキシフェニル）－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（４－フルオロフェノキシ）－５－フェノキシフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

５－メチル－N－［３－（３－メチルフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N，N’－（５－フェノキシ－１，３－フェニレン）ビス［１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド］、

N－［３－（３－メチルフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、

N－［３－（２，４－ジクロロフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３－［４－（アセチルアミノ）フェノキシ］－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３－ニトロ－５－（フェニルチオ）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
５－メチル－N－［３－［５－メチル－２－（１－メチルエチル）フェノキシ］－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３，５－ビス（２－メチルフェノキシ）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３－（４－フルオロフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３－ニトロ－５－［３－（トリフルオロメチル）フェノキシ］フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
５－メチル－N－［３－（２－メチルフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３－（４－ヨードフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－５－メチル－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
５－メチル－N－［３－［３－メチル－５－（１－メチルエチル）フェノキシ］－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
N－［３－（４－ヒドロキシフェノキシ）－５－ニトロフェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、
５－メチル－N－［３－ニトロ－５－（フェニルチオ）フェニル］－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド、および

Ｎ－（３－ニトロ－５－フェノキシフェニル）－１，３－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド。

化合物（Ｉａａ）において、Ｒ１およびＲ２は、好ましくは、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に置換されていてもよい複素環を形成する

（好ましくは、

Ｒ１は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

Ｒ２は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に置換されていてもよい複素環を形成する）。

具体的には、Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（c）（i）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ii）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（g）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（2）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（3）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（4）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（g）シアノ基、

（h）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｋ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（５）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成する

（好ましくは、

Ｒ１は、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）（ｉ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（３）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（４）（ａ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｂ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｃ）ヒドロキシ基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（５）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；かつ

Ｒ２は、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｋ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成する）。

Ｒ１およびＲ２は、より好ましくは、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基である

（好ましくは、

Ｒ１は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

Ｒ２は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基である）。

具体的には、Ｒ１およびＲ２は、より好ましくは、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（３）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール

基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

である

（好ましくは、

Ｒ１は、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（3）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（b）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（c）ヒドロキシ基、

（d）カルボキシル基、

（e）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（4）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；かつ

Ｒ２は、

（1）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（b）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（g）シアノ基、

（h）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

である）。

さらに好ましくは、Ｒ１は、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または窒素含有複素環基であり、かつＲ２は、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である。

具体的には、Ｒ１は、さらに好ましくは、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；かつ

Ｒ２は、さらに好ましくは、

（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（ｉｖ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）である。

化合物（Ｉａａ）において、Ｒ３は、好ましくは、

式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基、置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の複素環基であり、

Ｘが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基であり、

Yが、－SO_2－、－SO－、－S－、－O－、－CO－、－CON（R5）－、－N（R5）CO－（式中、R5が、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基であり）または－CH（OH）－であり、

Rが、水素原子、置換されていてもよい窒素含有複素環基、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C_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基であり、

R6およびR7は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基であり、かつ、

l、mおよびnは、それぞれ独立して、0または1である）

で示される基である。

具体的には、R3は、好ましくは、

式：－CONH－（CR6R7）n－Ar－（X）l－（Y）m－R

（式中、Arが、

（1）（a）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）、

（b）カルボキシル基、

（c）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（d）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（e）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（f）1または2個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（g）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（h）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン、インダニレン）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

であり；

Ｘが、

（１）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$）、または

（２）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Ｙが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$（式中、Ｒ５が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または$-CH(OH)-$であり；

Ｒが、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコ

キシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（viii）C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）1ないし3個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iv）ヒドロキシ基、（v）1ないし3個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（m）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（n）1ないし3個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、7ーアザビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（3）（a）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（c）カルボキシル基、

（d）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（e）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（ｄ）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、または

（１０）シアノ基

であり；

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基（例、エチル）であり；かつ

ｌ、ｍおよびｎが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である。

Ｒ３は、より好ましくは、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基、置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の複素環基であり；

Ｘが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基であり；

Ｙが、－SO_2－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－または－ＣＨ（ＯＨ）－であり；

Ｒが、水素原子、置換されていてもよい窒素含有複素環基、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C_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基であり；かつ

ｌおよびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である。

具体的には、Ｒ３は、より好ましくは、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）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）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン）、または

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン）

であり；

Xが、

（１）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$）、または

（２）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Yが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CONH-$または$-CH(OH)-$であり；

Rが、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（ｃ）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（ｄ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（3）（a）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（4）（a）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル）、または

（１０）シアノ基

であり；かつ

１およびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である。

Ｒ３は、さらに好ましくは、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基または置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基であり；

Ｙが、－SO_2－または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基である。

具体的には、Ｒ３は、さらに好ましくは、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、または

（2）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、インダゾリレン）

であり；

Yが、$-SO_2-$または$-CO-$であり；かつ

Rが、

（1）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（２）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル）である）で示される基である。

Ｒ３は、さらにより好ましくは、以下の２つの基である。

（ａａ－１）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり；

Ｙが、－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基である）

で示される基。

（ａａ－２）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基であり；かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基。

具体的には、Ｒ３は、さらにより好ましくは、以下の２つの基である。

（ａａ－１）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子

（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（ｃ）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（ｄ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ｉｉ）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（ｅ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（ｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｉ）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）である）

で示される基。

（ａａ－２）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、インダゾリレン）であり；かつ

Ｒが、

（１）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ｉｉ）カルボキシル基、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｖ）カルバモイル基、（ｖ）シアノ基、（ｖｉ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（ｖｉｉ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（ｃ）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

（ｄ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ｉｉ）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（ｅ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（ｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｉ）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（２）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル）である）で示される基。

Ｒ３は、特に好ましくは、以下の２つの基である。

（ａａ－１’）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいフェニレン基であり；

Ｙが、－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、置換されていてもよいピペリジニル基である）

で示される基。

（ａａ－２’）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基、置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基または置換されていてもよいインダゾリレン基であり（好ましくは、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基または置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基である）；かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基または置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基である）

で示される基。

具体的には、Ｒ３は、特に好ましくは、以下の２つの基である。

（ａａ－１’）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）$Ｃ_{1-6}$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）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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フェニレン基であり；

Ｙが、－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、

（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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ピペリジニル基である）

で示される基。

（ａａ－２’）式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいインドリニレン基、

（２）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいインドリレン基、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基、または

（４）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいインダゾリレン基

であり

（好ましくは、

（１）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいインドリニレン基、

（２）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいインドリレン基、または

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基

である）；かつ

Ｒが、

（１）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子

（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（ｃ）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

（ｄ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ｉｉ）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（ｅ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（ｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｉ）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（2）（a）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（3）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基

等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、2－フェニルエチル、3－フェニルプロピル）

である）

で示される基。

化合物（Iaa）において、R4は、好ましくは、

（1）水素原子、または

（2）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）

であり、水素原子が特に好ましい。

化合物（Iaa）において、mが1のとき、好ましくは、lは0である。さらに、Arが置換されていてもよい2価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい2価の窒素含有縮合複素環基のとき、好ましくは、mは0である。

[化合物aa－1]

化合物（Iaa）は、好ましくは、

R1およびR2が、それぞれ独立して、

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

（b）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（c）（i）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ii）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（g）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（2）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（3）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（4）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（g）シアノ基、

（h）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（j）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（k）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（5）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であるか、あるいは

R1とR2が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成し

（好ましくは、

R1が、

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

（b）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（c）（i）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ii）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（g）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（３）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（４）（ａ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｂ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｃ）ヒドロキシ基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（５）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；かつ

Ｒ２が、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｋ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成する）；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）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）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｅ）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）１または２個のＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｇ）Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｈ）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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Ｃ$_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン、インダニレン）、または

（３）（ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

であり；

Ｘが、

（１）Ｃ$_{1-10}$アルキレン基（例、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_3$－、－（ＣＨ$_2$）$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_5$－、－（ＣＨ$_2$）$_6$－、－（ＣＨ$_2$）$_7$－）、または

（２）Ｃ$_{2-10}$アルケニレン基（例、－ＣＨ＝ＣＨ－）

であり；

Ｙが、－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－（式中、Ｒ５が、水素原子またはＣ$_{1-10}$アルキル基（例、メチル）である）または－ＣＨ（ＯＨ）－であり；

Ｒが、

（1）水素原子、

（2）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（viii）C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）

芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iv）ヒドロキシ基、（v）１ないし３個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（ｍ）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（ｎ）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｅ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（ｄ）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、または

（１０）シアノ基

であり；

Ｒ６およびＲ７が、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基（例、エチル）であり；かつ

l、mおよびnが、それぞれ独立して、0または1である）

で示される基であり；かつ

R４が、

（1）水素原子、または

（2）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である；

化合物である。

［化合物ａａ－２］

化合物（Ｉａａ）は、より好ましくは、

Ｒ１およびＲ２が、それぞれ独立して、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（2）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（3）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）（i）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（g）シアノ基、

（h）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（j）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（4）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり

（好ましくは、

Ｒ１が、

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

（b）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（g）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（2）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（3）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（b）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（c）ヒドロキシ基、

（d）カルボキシル基、

（e）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（4）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；かつ

Ｒ２が、

（1）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（b）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（ｆ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（ｉｖ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

である）；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、フルオレニレン）、または

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン）

であり；

Xが、

（１）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$）、または

（２）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Yが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CONH-$または$-CH(OH)-$であり；

Rが、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（ｃ）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（ｄ）（ｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（a）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（４）（a）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、(ii)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、(iii)C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（8）ヒドロキシ基、

（9）ハロC_{1-10}アルキル基（例、トリフルオロメチル）、または

（10）シアノ基

であり；かつ

lおよびmが、それぞれ独立して、0または1である）

で示される基であり；かつ

R4が、

（1）水素原子、または

（2）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である；

化合物である。

[化合物aa－3]

化合物（Iaa）は、さらに好ましくは、

R1が、

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

（b）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（c）カルバモイル基、

（d）カルボキシル基、

（e）ヒドロキシ基、

（f）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（g）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；

Ｒ２が、

（ａ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（ｉｖ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｇ）シアノ基、

（ｈ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｊ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（1）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基、

（c）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（d）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、または

（2）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい2価の窒素含有縮合複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン）

であり；

Yが、$-SO_2-$または$-CO-$であり；かつ

Rが、

（1）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（２）（a）ハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（３）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル）

である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

［化合物ｂ－１］

化合物（Ｉｂ）は、好ましくは、

Ｒ１が、

（１）$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル）、

（２）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２が、

（１）$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、塩素原子）

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$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Yが、－SO_2－またはCO－であり；かつ

Rが、

（a）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

[化合物b－2]

化合物（Ib）は、より好ましくは、

R1が、

（1）C_{1-10}アルキル基（例、tert－ブチル）、

（2）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（3）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

R2が、

（1）C_{1-10}アルキル基（例、tert－ブチル）、

（2）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（3）（a）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（b）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり、

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$またはＣＯ－であり、かつ

Ｒが、１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

［化合物ｃ－１］

化合物（Ｉｃ）は、好ましくは、

Ｒ１が、

（１）$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）$Ｃ_{1-10}$アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

（３）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、または

（４）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

であり；

Ｒ２が、

（１）１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、メチル）、または

（２）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、塩素原子）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、－SO_2－または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子またはハロゲン原子（例、塩素原子）である；

化合物である。

［化合物ｃ－２］

化合物（Ｉｃ）は、より好ましくは、

Ｒ１が、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、または

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２が、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、または

（２）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$-SO_2-$またはＣＯ－であり；かつ

Ｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子またはハロゲン原子（例、塩素原子）である；

化合物である。

［化合物ｄ－１］

化合物（Ｉｄ）は、好ましくは、

Ｒ１が、

（１）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であり；

Ｒ２が、

（１）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）複素環基（例、ピリジル、フリル）

であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｃ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）

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$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）、または

（２）２価の複素環基（例、インドリレン）

であり；

Ｘが、$Ｃ_{1-10}$アルキレン基であり；

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$または－ＣＯ－であり；

Ｒが、

（１）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チアゾリル）、

（ｅ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）、

（2）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（3）C_{7-13}アラルキル基（例、４－フェニルブチル）

であり；かつ

lおよびmが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基である；

化合物である。

［化合物ｄ－２］

化合物（Ｉｄ）は、より好ましくは、

Ｒ１が、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、または

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２が、

（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

化合物（Ｉｄ）において、ｍが１のとき、好ましくは、ｌは０である。また、Ａｒが置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基のとき、好ましくは、ｍは０である。

［化合物ｅ－１］

化合物（Ｉｅ）は、好ましくは、

Ｒ１が、$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）であり；

Ｒ２が、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり、

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$であり、かつ

Ｒが、窒素含有複素環基（例、モルホリニル）である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

［化合物ｆ－１］　化合物（Ｉｆ）は、好ましくは、

Ｒ１が、

（１）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、または

（２）$Ｃ_{1-6}$アルキルチオ基（例、メチルチオ）

であり；

Ｒ２が、１ないし３個のハロゲン原子（例、塩素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）

（ｂ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

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$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$またはＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（１）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル基）、または

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリールオキシ基（例、フェノキシ）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）

である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子またはシアノ基である；

化合物である。

［化合物ｆ－２］

化合物（Ｉｆ）は、より好ましくは、

Ｒ１が、$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ２が、$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$またはＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（１）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル基）、または

（２）窒素含有複素環基（例、モルホリニル）

である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

［化合物ｇ－１］　化合物（Ｉｇ）は、好ましくは、

Ｒ１が、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、または

（２）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２が、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、または

（２）２価の縮合環状炭化水素基（例、インダニレン）

であり；

Ｙが、－SO_2－またはＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（１）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）

である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

［化合物ｇ－２］

化合物（Ｉｇ）は、より好ましくは、

Ｒ１が、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）、または

（２）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２が、C_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、－SO_2－またはＣＯ－であり；かつ

Rが、

（1）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（2）窒素含有複素環基（例、モルホリニル）

である）

で示される基であり；かつ

R4が、水素原子である；

化合物である。

[化合物h－1]

化合物（Ih）は、好ましくは、

R1が、

（1）C_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、または

（2）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

R2が、C_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；

R3が、式：－CONH－Ar－Y－R

（式中、Arが、1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Yが、$-SO_2-$であり；かつ

Rが、窒素含有複素環基（例、モルホリニル）である）

で示される基であり；かつ

R4が、水素原子である；

化合物である。

[化合物i－1]

化合物（Ii）は、好ましくは、

R1が、

（1）C_{1-10}アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、または

（2）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２が、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$-SO_2-$であり；かつ

Ｒが、窒素含有複素環基（例、モルホリニル）である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

化合物（Ｉ’）中、化合物（Ｉ－Ａ）、化合物（Ｉ－Ｂ）、化合物（Ｉ－Ｃ）、化合物（Ｉ－Ｄ）、化合物（Ｉ－Ｅ）、化合物（Ｉ－Ｆ）および化合物（Ｉ－Ｇ）は特に好ましい化合物である。

化合物（Ｉ－Ａ）

式（Ｉ－Ａ）において、Ｒ１ａは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し、Ｒ２ａは、置換されていてもよい環状基を示すか、あるいはＲ１ａとＲ２ａが一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよい。

Ｒ１ａで示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ａまたはＲ２ａで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ａとＲ２ａが一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に形成する「置換されていてもよい環」の「環」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ａは、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、Ｒ２ａは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、あるいは、Ｒ１ａとＲ２ａが一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、置換されていてもよい複素環を形成する。

より好ましくは、

Ｒ１ａは、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）（ｉ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（３）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｂ）ヒドロキシ基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であり；

Ｒ２ａは、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルバモイル基、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）ヒドロキシ基、

（ｅ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）ヒドロキシ基、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（ｉｖ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（ｖ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）シアノ基、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｉ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｊ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成する。

Ａｒは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基、置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の複素環基である。ここで、２価の複素環基の好適な具体例としては、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン等が挙げられ、中でも、２価の窒素含有縮合複素環基が好ましく、インドリ

レン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、インダゾリレンがより好ましく、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレンが特に好ましい。

Ａｒは、より好ましくは、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｅ）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｇ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｈ）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、インダニレン）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

である。

Ｘは、好ましくは、

（1）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$）、または

（2）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

である。

Yは、好ましくは、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$（式中、R5が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または$-CH(OH)-$である。

Rは、好ましくは、水素原子、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、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窒素含有複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基である。

Rは、より好ましくは、

（1）水素原子、

（2）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iv）ヒドロキシ基、（v）１ないし３個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（m）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換され

ていてもよい芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（ｎ）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｄ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノ

キシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（b）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（c）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（d）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（e）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（6）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基、

（c）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（d）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、または

（１０）シアノ基

である。

Ｒ６およびＲ７は、好ましくは、それぞれ独立して、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-10}アルキル基（例、エチル）；

である。

Ｒ４は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基であり、より好ましくは、

（１）水素原子、または

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である。

１は、好ましくは０である。

ｍは、好ましくは１である。

ｍが１のとき、好ましくは、１は０である。

Ａｒが置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基のとき、好ましくは、ｍは０である。

ｎは、好ましくは０である。

化合物（Ｉ－Ａ）には、Ｒ１ａおよびＲ２ａが共に置換されていてもよいフェニル基のとき、Ｙが－Ｏ－である化合物は含まれない。

化合物（Ｉ－Ａ）は、好ましくは、

Ｒ１ａが、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｃ）（ｉ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、（ｉｉ）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（３）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｂ）ヒドロキシ基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であり；

Ｒ２ａが、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルバモイル基、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）ヒドロキシ基、

（ｅ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（v）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）シアノ基、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｉ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、

（ｊ）C_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成し；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）$Ｃ_{1-6}$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）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｅ）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ）、

（ｆ）１または２個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｇ）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（ｈ）非芳香族複素環基（例、モルホリニル、ピロリジニル）、

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$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、インダニレン）、または

（３）（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）$Ｃ_{1-6}$アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（ｃ）オキソ基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

であり；

Xが、

（1）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$）、または

（2）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Yが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$（式中、R5が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または$-CH(OH)-$であり；

Rが、

（1）水素原子、

（2）（a）（i）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、モルホリニル、テトラヒドロピリミジニル）、

（c）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）、（iii）C_{1-6}ア

ルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（ｅ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

（ｆ）ヒドロキシ基、

（ｇ）カルボキシル基、

（ｈ）（ｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、ヒドロキシ基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソブチル）、（iv）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（v）シアノ基、（vi）芳香族複素環基（例、テトラゾリル）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C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｉ）シアノ基、

（ｊ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｋ）オキソ基、

（ｌ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iv）ヒドロキシ基、（v）１ないし３個のヒドロキシ基等で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（ｍ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ、チエニルオキシ、イソキサゾリルオキシ）、

（ｎ）１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（３）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｄ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（４）（ａ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノ

キシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（b）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（c）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（d）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい１ないし３個の非芳香族複素環基（例、モルホリニル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（e）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（6）（a）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（b）カルボキシル基、

（c）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

（d）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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C_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－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、６－フェニルヘキシル、７－フェニルヘプチル、α，α－ジエチルベンジル）、

（7）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（8）ヒドロキシ基、

（9）ハロC_{1-10}アルキル基（例、４－フルオロブチル、４，４，４－トリフルオロブチル、５－フルオロペンチル、５，５，５－トリフルオロペンチル、４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル、５，５，６，６，６－ペンタフルオロヘキシル）、または

（１０）シアノ基

であり；

Ｒ６およびＲ７が、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキル基（例、エチル）であり；かつ

ｌ、ｍおよびｎが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、

（１）水素原子、または

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ａ）は、より好ましくは、

Ｒ１ａが、

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

（ｂ）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）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

（３）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｂ）ヒドロキシ基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であり；

Ｒ２ａが、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルバモイル基、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）ヒドロキシ基、

（ｅ）（ｉ）カルボキシル基、（ii）ヒドロキシ基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、（iv）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

（ｆ）シアノ基、

（ｇ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

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

（ｉ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であるか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）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複素環（例、ジヒドロベンズオキサゼピン）を形成し；

Ｒ３が、

式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、

（２）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基（例、テトラヒドロナフチレン、インダニレン）、または

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい２価の複素環基（例、インドリレン、インドリニレン、ベンズイミダゾリレン、チオフェニレン、インダゾリレン、イソインドリニレン、ピリジレン、テトラヒドロキノリレン、ピロリレン）

であり；

Xが、

（１）C_{1-10}アルキレン基（例、$-CH_2-$、$-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-(CH_2)_5-$、$-(CH_2)_6-$、$-(CH_2)_7-$）、または

（２）C_{2-10}アルケニレン基（例、$-CH=CH-$）

であり；

Yが、$-SO_2-$、$-SO-$、$-S-$、$-O-$、$-CO-$、$-CON(R5)-$（式中、Ｒ５が、水素原子またはC_{1-10}アルキル基（例、メチル）である）または$-CH(OH)-$であり；

Rが、

（１）水素原子、

（２）（ａ）（ｉ）ヒドロキシ基、カルボキシル基等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、（ii）カルボキシル基、（iii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（iv）カルバモイル基、（v）シアノ基、（vi）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ジヒドロオキサジアゾリル）、（vii）ハロゲン原子（例、フッ素原子）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル）、

（ｃ）芳香族複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）、

（d）（i）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、（ii）C_{6-14}アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（e）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

（f）ヒドロキシ基、

（g）カルボキシル基、

（h）（i）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ii）カルボキシル基等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（i）シアノ基、

（j）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（k）オキソ基、

（l）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（iii）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロオキサジアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、テトラヒドロキノリル、インドリル、7－アザビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（3）（a）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル、ビフェニリル）、

（4）（a）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（５）（ａ）（ｉ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）、（ii）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、カルボキシル基、C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、（iii）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、（iv）芳香族複素環基（例、ピリジル）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C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）縮合環状炭化水素基（例、インダニル）、

（ｄ）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｅ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル）

等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（６）（ａ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基

等から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル）、

（７）C_{1-10}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ）、

（８）ヒドロキシ基、

（９）ハロC_{1-10}アルキル基（例、４－フルオロブチル）、または

（１０）シアノ基

であり；かつ

１およびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、

（１）水素原子、または

（２）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｂ）

式（Ｉ－Ｂ）において、Ｒ１ｂは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基または置換されていてもよい環状基を示し、Ｒ２ｂは、置換されていてもよいフェニル基を示す。また、Ｒ５ｂは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す。

Ｒ１ｂまたは Ｒ５ｂで示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」およびＲ１ｂで示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基」の「C_{1-10}アルキルスルホニル基」は、それぞれ置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｂで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」およびＲ２ｂで示される「置換されていてもよいフェニル基」の「フェニル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｂは、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（３）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

である。

Ｒ２ｂは、好ましくは、

（ａ）１または２個のＣ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）

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フェニル基である。

Ｒ３ｂは、好ましくは、－ＣＯＮＨ－Ａｒｂ－Ｙｂ－Ｒ（式中の各記号は前記と同義である）で示される基である。

Ａｒｂは、好ましくは、Ｃ$_{1-10}$アルキル基またはハロゲン原子で置換されているＣ$_{6-14}$アリーレン基であり、より好ましくは、

（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）

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Ｃ$_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）である。

Ｙｂは、好ましくは、－ＳＯ$_2$－、－ＣＯ－または－ＣＯＮＨ－である。

Ｒは、好ましくは、置換されていてもよい窒素含有複素環基、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Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、Ｃ$_{1-10}$アルコキシ基またはヒドロキシ基であり、より好ましくは、

（１）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）Ｃ$_{1-6}$アルケニルオキシ－カルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）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Ｃ$_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）ヒドロキシ基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｄ）Ｃ$_{1-6}$アルキル基（例、メチル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル）、

（２）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（４）（ａ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（５）C_{1-10}アルコキシ基（例、エトキシ）、または

（６）ヒドロキシ基、

である。

Ｒ４は、好ましくは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基であり、より好ましくは、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である。

化合物（Ｉ－Ｂ）には、Ｎ－［（４－メチル－３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル）］－３－（４－メチルフェニル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドは含まれない。

化合物（Ｉ－Ｂ）は、好ましくは、

Ｒ１ｂが、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）

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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔーブチル、ネオペンチル）、

（２）C_{1-10}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

（３）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；

Ｒ２ｂが、

（ａ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｂ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）

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フェニル基であり；

Ｒ３ｂが、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｂ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙｂが、－SO_2－、－ＣＯ－または－ＣＯＮＨ－であり；かつ

Ｒが、

（１）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）、（ｉｉｉ）C_{1-6}アルケニルオキシーカルボニル基（例、アリルオキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）ヒドロキシ基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル）、

（２）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（３）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（４）（ａ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル）、

（ｃ）複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル）等から選ばれる１または２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（５）C_{1-10}アルコキシ基（例、エトキシ）、または

（６）ヒドロキシ基、

である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４が、

（１）水素原子、または

（２）C_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｂ）は、より好ましくは、

Ｒ１ｂが、

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

（ｂ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｃ）カルバモイル基、

（ｄ）カルボキシル基、

（ｅ）ヒドロキシ基、

（ｆ）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ）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C_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル）、

（２）（ａ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

（ｂ）カルボキシル基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（３）窒素含有複素環基（例、ピリジル、ピリミジニル）

であり；

Ｒ２ｂが、

（ａ）１または２個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいアミノ基、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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フェニル基であり；

Ｒ３ｂが、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｂ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙｂが、$-SO_2-$、－ＣＯ－または－ＣＯＮＨ－であり；かつ

Ｒが、

（１）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）ヒドロキシ基、

（ｃ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

（ｄ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）

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窒素含有複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル）、

（2）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（3）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［3．1．1］ヘプチル、ビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（4）（a）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい1ないし3個のC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［3．1．1］ヘプチル）等で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（b）1ないし3個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基（例、ビシクロ［3．1．1］ヘプチル、ビシクロ［2．2．1］ヘプチル）、

（c）複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル）等から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基、

（5）C_{1-10}アルコキシ基（例、エトキシ）、または

（6）ヒドロキシ基、

である）

で示される基であり；かつ

R4が、

（1）水素原子、または

（2）C_{1-10}アルキル基（例、メチル）

である；

化合物である。

化合物（I－C）

式（I－C）において、R1cは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し、R2cは、置換されていてもよい環状基を示す。また、R5cは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す。

Ｒ１ｃまたは Ｒ５ｃで示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１または Ｒ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｃまたは Ｒ２ｃで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１または Ｒ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｃは、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、

（１）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

である。

Ｒ２ｃは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい複素環基であり、より好ましくは、

（１）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）複素環基（例、ピリジル、フリル）

である。

Ｒ３ｃは、好ましくは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｃ－Ｒ（式中の各記号は前記と同義である）で示される基である。

Ａｒは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、より好ましくは、

（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｃ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）である。

Ｙｃは、好ましくは、－SO_2－または－ＣＯ－である。

Ｒは、好ましくは、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、

（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個のC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チアゾリル）、

（ｅ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である。

化合物（Ｉ－Ｃ）は、好ましくは、

Ｒ１ｃが、

（１）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、

（２）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（３）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、または

（４）窒素含有複素環基（例、ピリジル）

であり；

Ｒ２ｃが、

（１）（ａ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｂ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｃ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）

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$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、または

（２）複素環基（例、ピリジル、フリル）

であり；かつ

Ｒ３ｃが、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｃ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

（ｃ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙｃが、－SO_2－または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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１ないし３個のC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

（ｃ）カルボキシル基、

（ｄ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チアゾリル）、

（ｅ）１ないし３個のオキソ基等で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、モルホリニル）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｃ）は、より好ましくは、

Ｒ１ｃが、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、メチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

（３）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

であり；

Ｒ２ｃが、

（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（ｂ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）

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$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；かつ

Ｒ３ｃが、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｃ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙｃが、$－ＳＯ_{2}－$または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｄ）

式（Ｉ－Ｄ）において、Ｒ１ｄは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、または置換されていてもよいフェニル基を示し、Ｒ２ｄは、置換されていてもよいフェニル基を示す。

Ｒ１ｄで示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｄまたは Ｒ２ｄで示される「置換されていてもよいフェニル基」の「フェニル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１または Ｒ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｄは、好ましくは、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル）、または

（２）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいフェニル基

である。

Ｒ２ｄは、好ましくは、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいフェニル基である。

Ｒ３は、好ましくは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ（式中の各記号は前記と同義である）で示される基である。

Ａｒは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、より好ましくは、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）である。

Ｙは、好ましくは、－SO_2－である。

Ｒは、好ましくは、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、窒素含有複素環基（例、モルホリニル）である。

ＷがＣのとき、Ｒ３とＲ４のいずれかが当該炭素原子に結合するが、ＷがＣＨのとき、Ｒ３とＲ４のいずれも当該炭素原子には結合しない。

Ｗは、好ましくは、ＣＨまたはＮである。

Ｒ４は、好ましくは、水素原子である。

化合物（Ｉ－Ｄ）は、好ましくは、

Ｒ１ｄが、

（１）$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、メチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル）、または

（２）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいフェニル基

であり；

Ｒ２ｄが、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいフェニル基であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$であり；かつ

Ｒが、窒素含有複素環基（例、モルホリニル）である）

で示される基であり；

Ｗは、ＣＨまたはＮであり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｅ）

式（Ｉ－Ｅ）において、Ｒ１ｅは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し、Ｒ２ｅは、置換されていてもよい環状基を示す。

Ｒ１ｅで示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」が有していてもよい

置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｅまたは Ｒ２ｅで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１または Ｒ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｅは、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよいC_{6-14}アリール基であり、より好ましくは、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、または

（２）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

である。

Ｒ２ｅは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基であり、より好ましくは、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）である。

Ｒ３は、好ましくは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｙ）ｍ－Ｒ（式中の各記号は前記と同義である）で示される基である。

Ａｒは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基または置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基であり、より好ましくは、

（１）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、または

（２）２価の縮合環状炭化水素基（例、インダニレン）

である。

Yは、好ましくは－SO_2－または－CO－である。

Rは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、

（1）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（2）（a）（i）カルボキシル基、（ii）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）1ないし3個のカルボキシル基等で置換されていてもよい1ないし3個のC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）

である。

VがNのとき、R1eとR4のいずれかが当該窒素原子に結合するが、VがNHのとき、R1eとR4のいずれも当該窒素原子には結合しない。

Vは、好ましくは、O、SまたはNである。

R4は、好ましくは、水素原子である。

mが1のとき、好ましくは、lは0である。

Arが置換されていてもよい2価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい2価の窒素含有縮合複素環基のとき、好ましくは、mは0である。

化合物（I－E）は、好ましくは、

R1eが、

（1）1ないし3個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、tert－ブチル）、または

（2）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２ｅが、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（１）（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（ｂ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）、または

（２）２価の縮合環状炭化水素基（例、インダニレン）

であり；

Ｙが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり；

Ｒが、

（１）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）

であり；かつ

ｍが、０または１である）

で示される基であり；

Ｖが、Ｏ、ＳまたはＮであり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｅ）は、好ましくは、

Ｒ１ｅが、

（１）１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、または

（２）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２ｅが、１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）であり；

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）ハロゲン原子（例、塩素原子）、

（ｂ）$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル、イソプロピル）

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$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（１）$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）、または

（２）窒素含有複素環基（例、モルホリニル）

である）

で示される基であり；

Ｖが、Ｏ、ＳまたはＮであり；かつ

Ｒ４が、水素原子である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｆ）

式（Ｉ－Ｆ）において、Ｒ１ｆは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し、Ｒ２ｆは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示す。

Ｒ１ｆまたは Ｒ２ｆで示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基」の「C_{1-10}アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｆまたは Ｒ２ｆで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｆは、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基または置換されていてもよいC_{6-14}アリール基であり、より好ましくは、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

である。

Ｒ２ｆは、好ましくは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基または置換されていてもよいC_{6-14}アリール基であり、より好ましくは、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（2）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（3）（a）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（b）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

である。

Ｒ３は、好ましくは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ（式中の各記号は前記と同義である）で示される基である。

Ａｒは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、より好ましくは、

（a）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（b）ハロゲン原子（例、塩素原子）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）である。

Ｙは、好ましくは、－SO_2－または－ＣＯ－である。

Ｒは、好ましくは、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、

（a）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（b）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である。

化合物（Ｉ－Ｆ）においては、Ｒ１ｆがフェニル基のとき、Ｒ３は、オキサゾール環の酸素原子に隣接する炭素原子に結合する。

化合物（Ｉ－Ｆ）は、好ましくは、

Ｒ１ｆが、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２ｆが、

（１）C_{1-10}アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）（ａ）C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、塩素原子）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、－SO_2－または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（ａ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｆ）は、好ましくは、

Ｒ１ｆが、

（１）$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ２ｆが、

（１）$Ｃ_{1-10}$アルキル基（例、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、または

（３）（ａ）$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基（例、メトキシ）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、フッ素原子）

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$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）

であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個の$Ｃ_{1-6}$アルキル基（例、メチル）等で置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、１ないし３個の$Ｃ_{6-14}$アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｇ）

式（Ｉ－Ｇ）において、Ｒ１ｇおよびＲ２ｇは、それぞれ独立して、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基を示す。また、Ｒ４ｇは、水素原子、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基またはハロゲン原子を示す。

Ｒ１ｇ、Ｒ２ｇまたは Ｒ４ｇで示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｇまたは Ｒ２ｇで示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキルチオ基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキルチオ基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基」の「$Ｃ_{1-10}$アルキル基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｇまたは Ｒ２ｇで示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」は、置換可能な位置に１ないし３個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、Ｒ１またはＲ２で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。置換基が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Ｒ１ｇおよびＲ２ｇは、好ましくは、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基であり、より好ましくは、それぞれ独立して、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

である。

Ｒ３ｇは、好ましくは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｇ－Ｒ（式中の各記号は前記と同義である）で示される基である。

Ａｒは、好ましくは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、より好ましくは、

（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、塩素原子）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）である。

Ｙｇは、好ましくは、$-SO_2-$または－ＣＯ－である。

Ｒは、好ましくは、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、より好ましくは、

（１）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である。

Ｒ４ｇは、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子（例、塩素原子）である。

式（Ｉ－Ｇ）においては、Ｒ３ｇはイミダゾール環を構成する炭素原子に結合している。

化合物（Ｉ－Ｇ）は、好ましくは、

Ｒ１ｇおよび Ｒ２ｇが、それぞれ独立して、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（４）C_{3-10}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

であり；

Ｒ３ｇが、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｇ－Ｒ

（式中、Ａｒが、

（ａ）C_{1-6}アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、

（ｂ）ハロゲン原子（例、塩素原子）

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C_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙｇが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、

（１）C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、または

（２）（ａ）（ｉ）カルボキシル基、（ｉｉ）C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）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C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

（ｂ）１ないし３個のカルボキシル基等で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）

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窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４ｇが、水素原子またはハロゲン原子（例、塩素原子）である；

化合物である。

化合物（Ｉ－Ｇ）は、好ましくは、

Ｒ１ｇおよび Ｒ２ｇが、それぞれ独立して、

（１）１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基（例、メチル、ｔｅｒｔ－ブチル）、

（２）C_{1-10}アルキルチオ基（例、メチルチオ）、または

（３）１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）等で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

であり；

Ｒ３ｇが、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙｇ－Ｒ

（式中、Ａｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基（例、フェニレン）であり；

Ｙｇが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり；かつ

Ｒが、１ないし３個のC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル）等で置換されていてもよい１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）等で置換されていてもよい窒素含有複素環基（例、モルホリニル、ピペリジニル）である）

で示される基であり；かつ

Ｒ４ｇが、水素原子またはハロゲン原子（例、塩素原子）である；

化合物である。

上記の化合物の中でも、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　（実施例２）、

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　（実施例９２）、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　（実施例１０７）、

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸　（実施例１５０）、

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　（実施例１６２）、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　（実施例１９１）、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　（実施例２２７）、

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸　(実施例２３６)、

N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　(実施例３２４)、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　(実施例３９０)、

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル　(実施例４０４)、

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル　(実施例４１１)、

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]カルバモイル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　(実施例４５２)、

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド　(実施例５５７)、

4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸　(実施例５８４)、

N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド　(実施例５８８)、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド （実施例６１１）、

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 （実施例６１４）、

4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸 （実施例６４１）、および

4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸 （実施例６４２）、

並びにその塩が特に好ましい。

化合物（I'）および化合物（I）（以下、これらを合わせて化合物（I）ともいう）は、塩、プロドラッグ等の形態で用いることもできる。

化合物（I）の「塩」としては、医薬品として許容される塩ないし生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸等）あるいは有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、蓚酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等）等が挙げられる。さらに、化合物（I）がカルボン酸等の酸性基を有している場合、例えば、無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属、またはアンモニア等）あるいは有機塩基（例えば、トリエチルアミン等のトリーC_{1-3}アルキルアミン等）と塩を形成していてもよい。

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）に変化する化合物等をいう。化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）のアミノ基がアシル化、アルキル化または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－ジオキソレン－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またはｔｅｒｔ－ブチル化された化合物等）、化合物（Ｉ）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはほう酸化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）、あるいは、化合物（Ｉ）のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物（例えば、化合物（Ｉ）のカルボキシル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－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物等）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。

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、生理的条件で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。また、化合物（Ｉ）は水和物であってもよい。

また、化合物（Ｉ）は分子内に不斉炭素を有することもあり、Ｒ配位またはＳ配位の２種類の立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。化合物（Ｉ）が光学活性体である場合、例えば、光学活性な出発物質を使用して製造するか、あるいは化合物（Ｉ）のラセミ体を従来の方法により光学分割する等により得ることができる。

化合物（Ｉ）は毒性が低く（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、癌原性等の点から医薬として、より優れている）、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体等と混合された医薬組成物として、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ブタ、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒツジ、ヤギ等）に対して安全にＦＸＲ阻害剤として投与することができる。

本発明のＦＸＲ阻害剤は、優れた血中脂質改善作用を有することから、食事療法や運動療法といった生活習慣の改善や従来の治療剤（薬物による摂食抑制療法を含む）が無効あるいは効果が不十分であった患者に対しても有効な高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、動脈硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症等）の予防・治療剤として有用である。例えば、ＬＤＬ－コレステロールの増加を伴う高脂血症（例えば、ＩＩａおよびＩＩｂ型高脂血症、複合型高脂血症等）、糖尿病に伴わないアテローム性動脈硬化症、高脂血症に伴わないアテローム性動脈硬化症等にも有効であると期待される。なお、本発明における「血中脂質改善作用」とは、血中のＬＤＬ－コレステロールを含む非ＨＤＬ－コレステロールの低下作用、トリグリセリド低下作用、ＨＤＬ－コレステロール増加作用、アポ蛋白Ｂ４８およびＢ１００低下作用、アポ蛋白Ａ－Ｉ増加作用等をいう。

本発明のＦＸＲ阻害剤は、コレステロール異化排泄作用とＨＤＬ増加作用に基づく動脈硬化抑制剤および動脈硬化退縮剤としても有用であることから、既存薬にない顕著な虚血性疾患（例えば、虚血性心疾患、虚血性脳卒中等）の予防および治療効果が期待できる。

また、本発明のＦＸＲ阻害剤は、黄色腫の予防・治療にも有効であると考えられる。

さらに、本発明のＦＸＲ阻害剤は、毒性を伴わない血漿中胆汁酸の増加作用を有することが見出されており、末梢での胆汁酸作用による抗炎症作用が期待される。従って、炎症性疾患（アレルギー性疾患、リューマチ、敗血症等）の予防・治療にも有用であることが期待される。

本発明のＦＸＲ阻害剤を投与するに際しては、活性成分である化合物（Ｉ）またはそのプロドラッグ（以下、本発明化合物ともいう）は、原末のままでもよいが、通常製剤用担体、例えば、賦形剤（例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等）、結合剤（例えば、デキストリン、ゴム類、アルコール化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化澱粉等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等）、着色剤（例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等）、矯味剤（例えば、甘味類、香料等）、安定剤（例えば、亜硫酸ナトリウム等）、保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸等）等の中から適宜、適量用いて、常法に従って調製された医薬製剤の形でＦＸＲ阻害剤として投与される。

本発明のＦＸＲ阻害剤は、本発明化合物を疾病の治療及び予防に有効な量を適宜含有する。本発明化合物のＦＸＲ阻害剤中の含有量は、通常製剤全体の０．１ないし１００重量％である。また本発明のＦＸＲ阻害剤は、活性成分として本発明化合物以外の他の医薬成分を含有していてもよく、これらの成分は本発明の目的が達成される限り特に限定されず、適宜適当な配合割合で使用が可能である。

剤形の具体例としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、徐放性注射剤、吸入剤、軟膏剤、経口フィルム剤（口腔内崩壊フィルム剤を含む）等が挙げられる。これらの製剤は常法（例えば、日本薬局方記載の方法等）に従って調製される。

具体的には、錠剤の製造法は、本発明化合物をそのまま、賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型して製造する；本発明化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、直接圧縮成型して製造する；あるいは、予め製造した顆粒にそのまま、もしくは適当な添加剤を加えて均等に混和した後、圧縮成型して製造する。また、本剤は、必要に応じて着色剤、矯味剤等を加えることができる。さらに、本剤は、適当なコーティング剤で剤皮を施すこともできる。

注射剤の製造法は、本発明化合物の一定量を、水性溶剤の場合は注射用水、生理食塩水、リンゲル液等に、非水性溶剤の場合は通常植物油等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定量とするか、または本発明化合物の一定量をとり注射用の容器に密封して製造することができる。

経口用製剤担体としては、例えば、デンプン、マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の製剤分野において常用されている物質が用いられる。注射用担体としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、グルコース溶液、輸液剤等が用いられる。その他、製剤一般に用いられる添加剤を適宜添加することもできる。

また、本発明のＦＸＲ阻害剤は、徐放性製剤として用いることもできる。該徐放性製剤は、例えば、水中乾燥法（ｏ／ｗ法、ｗ／ｏ／ｗ法等）、相分離法、噴霧乾燥法あるいはこれらに準ずる方法によって製造されたマイクロカプセル（例えば、マイクロスフェア・マイクロカプセル、マイクロパーティクル等）

をそのまま、あるいはこのマイクロカプセルまたは球状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化し、投与することができる。該剤型としては、例えば、非経口剤（例えば、筋肉内、皮下、臓器等への注射または埋め込み剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等）、経口剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

該徐放性製剤が注射剤である場合は、マイクロカプセルを分散剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ８０、ＨＣＯ－６０等の界面活性剤；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等の多糖類；硫酸プロタミン、ポリエチレングリコール等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、局所麻酔剤（例えば、塩酸キシロカイン、クロロブタノール等）等とともに水性懸濁剤とするか、植物油（例えば、ゴマ油、コーン油等）あるいはこれにリン脂質（例えば、レシチン等）を混合したもの、または中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール８１２等）とともに分散して油性懸濁剤として徐放性注射剤とする。

該徐放性製剤がマイクロカプセルである場合、その平均粒子径は、約０．１ないし約３００μｍであり、好ましくは、約１ないし約１５０μｍ、さらに好ましくは約２ないし約１００μｍである。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明のＦＸＲ阻害剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等によっても異なるが、例えば、動脈硬化症の予防・治療剤として成人患者に経口的に投与する場合、本発明化合物として１日当たり０．１～５００ｍｇ／日、好ましくは１～１００ｍｇ／日を１～数回に分けて投与するのが望ましい。投与経路は経口、非経口のいずれでもよい。

また、本発明のＦＸＲ阻害剤の例としての徐放性製剤の投与量は、投与経路、症状、患者の年令あるいは体重等の他に、放出の持続時間等によっても種々異なるが、活性成分の有効濃度が体内で保持される量であれば特に制限されず、その投与回数は、１日ないし３日あるいは１週間ないし３ヶ月に１回等状況によって適宜選ぶことができる。

本発明のＦＸＲ阻害剤は他の薬物治療やホルモン補充療法、外科的手法と併用することができる。従って、本発明はまた、ＦＸＲ阻害剤と他の薬物や各種治療方法とを組み合わせてなる併用剤も提供する。

本発明の併用剤においてＦＸＲ阻害剤と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、ＦＸＲ阻害剤以外の血中脂質改善作用を有する薬物、あるいは動脈硬化や虚血性心疾患を促進する各種疾患のいずれかに対して予防・治療効果を示す薬物等が挙げられる。

ＦＸＲ阻害剤以外の血中脂質改善作用を有する薬物としては、例えば、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害剤、ＡＣＡＴ（Ａｃｙｌ－ＣｏＡ：ｃｈｏｌｅｓｔｅｒｏｌ　ａｃｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ）阻害剤、コレステロール吸収抑制薬エゼチマイブ等が挙げられる。

ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等が挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート等が挙げられる。

スクアレン合成酵素阻害剤としては、例えば、ＷＯ９７／１０２２４に記載の化合物、例えば、Ｎ－［［（３Ｒ，５Ｓ）－１－（３－アセトキシ－２，２

－ジメチルプロピル）－７－クロロ－５－（２，３－ジメトキシフェニル）－２－オキソ－１，２，３，５－テトラヒドロ－４，１－ベンゾオキサゼピン－３－イル］アセチル］ピペリジン－４－酢酸等が挙げられる。

ＡＣＡＴ阻害剤としては、例えば、アバシマイブ、エフルシマイブ、パクチマイブ等が挙げられる。

上記以外にも、血中脂質改善作用を有する薬物としては、例えば、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン等）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール、ニセリトロール等）、魚油製剤（例、イコサペント酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル、あるいはそれらの混合物）、植物ステロール（例、ソイステロール、ガンマオリザノール等）等が挙げられるが、それらに限定されない。

ホルモン補充療法としては甲状腺ホルモンやエストロゲン補充療法等が挙げられる。

外科的手法としては、ＬＤＬアフェレーシス、経皮的冠動脈形成術、経皮的冠動脈血行再開術、ステント留置等のインターベンション処置等が挙げられるが、それらに限定されない。

一方、動脈硬化や虚血性心疾患を促進する各種疾患や病態、要因として高血圧や糖尿病、肥満、易血栓性、自己免疫性高脂血症、炎症性疾患、感染症等が知られているが、それらのいずれかに対して予防・治療効果を示す薬物としては、例えば、高血圧治療薬、糖尿病治療薬、抗肥満薬、抗血栓薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗アレルギー薬、抗血管障害薬等が挙げられるが、それらに限定されない。

糖尿病治療薬としては、例えば、ＰＰＡＲモジュレーター、インスリン分泌促進薬、ビグアナイド剤、インスリン製剤、α－グルコシダーゼ阻害薬、β３アゴニスト等が挙げられる。

ここでＰＰＡＲモジュレーターとしては、グリタゾン系薬剤およびグリタザール系薬剤などの PPARγ 作用薬のほか、PPARδ 作用薬が挙げられる。例えば、

トログリタゾンやピオグリタゾン、ロジグリタゾン、ムラグリタザール、GW501516等が挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、１－ブチル－３－メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジン、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド等が挙げられる。これら以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えば、Ｎ－〔〔４－（１－メチルエチル）シクロヘキシル〕カルボニル〕－Ｄ－フェニルアラニン［ナテグリニド］、（２Ｓ）－２－ベンジル－３－（シス－ヘキサヒドロ－２－イソインドリニルカルボニル）プロピオン酸カルシウム２水和物［ミチグリニド］、レパグリニド、ＧＬＰ（Ｇｌｕｃａｇｏｎ－ｌｉｋｅ ｐｅｐｔｉｄｅ）－１、ＧＬＰ－１（７－３６）－アミド、Ｖ８－ＧＬＰ－１（ＬＹ－３０７１６１）、エクセンジン－４（ＡＣ－２９９３）、ＤＰＰ－７２８－Ａ、Ｖ－４１１、ＪＴ－６０８等が挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えば、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等が挙げられる。

インスリン製剤としては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌，イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン等が挙げられる。インスリンとしては、０．４５から０．９（ｗ／ｗ）％の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛等も用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、ＩＮＳ－１等）であっても

よい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型等種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α－グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテート等が挙げられる。

β３アゴニスト（β３アドレナリン受容体作動薬）としては、例えば、ＳＲ－５８６１１－Ａ、ＳＢ－２２６５５２、ＡＺ４０１４０等が挙げられる。

上記以外にも、糖尿病治療薬としては、例えば、エルゴセット、プラムリンタイド、レプチン、ＢＡＹ－２７－９９５５、Ｔ－１０９５等が挙げられる。

抗肥満薬としては、例えば、リパーゼ阻害薬や、食欲抑制薬としてメラニン凝集ホルモン受容体拮抗薬やカンナビノイド受容体拮抗薬等が挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットやＡＴＬ－９６２等が挙げられる。食欲抑制薬としては、例えば、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミン、リモナバン等が挙げられる。

高血圧治療薬としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンＩＩ拮抗薬、利尿剤等が挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピン等が挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等が挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、Ｌ－２７１５２、ＡＬ　０６７１、ＮＩＰ－１２１等が挙げられる。

アンジオテンシンＩＩ拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、（５－メチル－２－オキソ

－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル　４－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－２－プロピル－１－［２’－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）ビフェニル－４－イルメチル］イミダゾール－５－カルボキシレート（ＣＳ－８６６）、Ｅ４１７７等が挙げられる。

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体製剤、チアジド系製剤、抗アルドステロン製剤、炭酸脱水酵素阻害剤、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤等が挙げられる。

キサンチン誘導体製剤としては、例えば、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等が挙げられる。

チアジド系製剤としては、例えば、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等が挙げられる。

抗アルドステロン製剤としては、例えば、スピロノラクトン、トリアムテレン等が挙げられる。

炭酸脱水酵素阻害剤としては、例えば、アセタゾラミド等が挙げられる。

クロルベンゼンスルホンアミド系製剤としては、例えば、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等が挙げられる。

上記以外にも、利尿剤としては、例えば、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

抗血栓薬としては、例えば、ヘパリン、ワルファリン、抗トロンビン薬、血栓溶解薬、血小板凝集抑制薬等が挙げられる。

ヘパリンとしては、例えば、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム等が挙げられる。

ワルファリンとしては、例えば、ワルファリンカリウム等が挙げられる。

抗トロンビン薬としては、例えば、アルガトロバン等が挙げられる。

血栓溶解薬としては、例えば、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラーゼ、ナテプラーゼ、モンテプラーゼ、パミテプラーゼ等が挙げられる。

血小板凝集抑制薬としては、例えば、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、塩酸サルポグレラート等が挙げられる。

抗炎症薬としては、例えば、シクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）阻害薬である非ステロイド消炎鎮痛薬（例えば、各種アスピリン等のサリチル酸系薬剤、メフェナム酸、フルフェナム酸等のアントラニール系薬剤、インドメタシン、スリンダク、アセメタシン等のインドール酢酸系薬剤、ジクロフェナック、フェンブフェン等のフェニル酢酸系薬剤、イブプロフェン、ケイトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン等のプロピオン系薬剤、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム等のオキシカム系薬剤、ケトフェニルブタゾン等のピラゾロン系薬剤等）、抗サイトカイン薬（例：抗ＴＮＦ－α抗体、抗ＩＬ－６抗体等の抗サイトカイン抗体、サイトカイン遺伝子のアンチセンスオリゴヌクレオチド、サイトカイン結合蛋白質等）等が挙げられる。

抗リウマチ薬としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン等の金製剤、ブシラミン、ペニシラミン等のペニシラミン系薬剤、ロベンザリットニナトリウム等のロベンザリット系薬剤、アクリタット、サラゾスルファピリジン、メトトレキサート、ミゾリピン、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、ファルネシル酸プレドニゾロン等が挙げられる。

抗菌薬としては、例えば、ペニシリン系抗生物質（例：サワシリン、パセトシン、ヤマシリン、バカシル、ビクシリン、ペントレックス等）、セフェム系抗生物質（例：ケフレックス、ケフラール、セフゾン、トミロン、セフスパン、パンスポリン等）、マクロライド系抗生物質（例：エリスロシン、クラリス、クラリシッド、ルリッド、ジョサマイシン等）、テトラサイクリン系抗生物質（例：ミノマイシン、ビブラマイシン、ヒドラマイシン、レダマイシン等）、ホスホマイシン系抗生物質（例：ホスミシン、ユーコシン等）、アミノグリコ

シド系抗生物質（例：カナマイシン等）、ニューキノロン系抗菌剤（例：クラビット、タリビッド、バクシダール、トスキサシン、オゼックス等）等が挙げられる。

抗真菌薬としては、例えば、ポリエン系抗真菌薬（例：トリコマイシン、アムホテリシンB、ナイスタチン等）、イミダゾール系抗真菌薬（例：エコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール等）、トリアゾール系抗真菌薬（例：フルコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール等）、アリルアミン系抗真菌薬（例：ブテナフィン、塩酸テルビナフィン等）、フルシトシン（５－ＦＣ）系抗真菌薬（例：フルシトシン等）等が挙げられる。

抗ウイルス薬としては、例えば、核酸合成阻害型抗ウイルス薬（例：アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、ホスカルネット、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン等）、細胞内進入抑制型抗ウイルス薬（例：アマンタジン、ザナミビル、オセルタミビル等）、宿主感染防御能亢進型抗ウイルス薬（例：インターフェロン、イソプリノシン等）等が挙げられる。

抗アレルギー薬としては、例えば、抗ヒスタミン系抗アレルギー薬（例：ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、塩酸エピナスチン、テルフェナジン等）、非抗ヒスタミン系抗アレルギー薬（例：塩酸オザグレル、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス等）等が挙げられる。

抗血管障害薬としては、例えば、シロスタゾール、アブシキシマブ等が挙げられる。

本発明に用いられるＦＸＲ阻害剤と併用薬物の投与形態は特に限定されず、投与時に、ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とが組み合わされていてもよい。このような投与形態としては、例えば、（１）ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤（いわゆる合剤）の投与、（２）ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同

一投与経路での時間差をおいての投与、（４）ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、ＦＸＲ阻害剤→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。

本発明で、例えば、「ＦＸＲ阻害剤と併用薬物との併用」という場合は、両薬物の上記の投与形態のいずれの態様における併用をも意味し、また、「ＦＸＲ阻害剤と併用薬物とを組み合わせてなる剤」という場合は、両薬物が上記の投与形態のいずれの態様において併用されるために調製された剤をも意味する。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、ＦＸＲ阻害剤と併用薬物の配合比は、併用薬物の種類、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、ヒトに対して併用薬物としてＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬を投与する場合、ＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害薬１重量部に対し、ＦＸＲ阻害剤を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

前述のようにＦＸＲ阻害剤は強力な血中脂質改善作用を有することから、黄色腫（Ｘａｎｔｈｏｍａｔｏｓｉｓ）に対する改善作用も期待できる。かかる化合物は組織の損傷、機能不全に対して予防・治療効果を示すことから、そのままで、あるいは適当な賦形剤等の添加物とともに、医薬以外の皮膚外用剤（医薬部外品、化粧料等；以下、単に「本発明の外用剤」と略記する場合がある）として、皮膚の損傷・変性防止のために用いることができる。

本発明の外用剤は、水溶液、油液、その他の溶液、乳液、クリーム、ゲル、懸濁液、マイクロカプセル、粉末、顆粒等の形態をとり得る。それ自体既知の方法でこれらの形態に調製した上で、ローション製剤、乳液剤、クリーム剤、軟膏剤、硬膏剤、ハップ剤、エアゾール剤等として、身体に塗布、貼付、噴霧することができる。

本発明の外用剤には、通常使用されている賦形剤、香料等をはじめ、油脂類、界面活性剤、防腐剤、金属イオン封鎖剤、水溶性高分子、増粘剤、粉末成分、紫外線防御剤、保湿剤、他の薬効成分、酸化防止剤、ｐＨ調整剤、洗浄剤、乾燥剤、乳化剤等を適宜配合できる。

油脂類としては、例えば、液体油脂（例：アボガド油、ツバキ油等）、固体油脂（例：カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油等）、ロウ類（例：ミツロウ、キャンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ等）、炭化水素油（例：流動パラフィン、パラフィン等）、高級脂肪酸（例：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等）、高級アルコール（例：ラウリルアルコール等の直鎖アルコール、モノステアリルグリセリンエーテル（バチルアルコール）等の分岐鎖アルコール等）、合成エステル油（例：ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチル等）、シリコーン類（例：ジメチルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン等の環状ポリシロキサン、３次元網目構造を形成しているシリコーン樹脂、シリコーンゴム等）が挙げられる。

界面活性剤としては、アニオン界面活性剤（例：ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム、ロート油等）、カチオン界面活性剤（例：塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム等）、両性界面活性剤（例：２－ウンデシル－Ｎ，Ｎ，Ｎ－（ヒドロキシエチルカルボキシメチル）－２－イミダゾリンナトリウム等のイミダゾリン系両性界面活性剤、２－ヘプタデシル－Ｎ－カルボキシメチル－Ｎ－ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン等のベタイン系界面活性剤等）、非イオン界面活性剤（例：ソルビタンモノオレエート等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロ

ピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体等）が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等が挙げられる。

金属イオン封鎖剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム塩、ＥＤＴＡ等が挙げられる。

水溶性高分子としては、天然の高分子（例：アラビアガム、トラガカントガム、デンプン、グリチルリチン酸等の植物系高分子、キサンタンガム、デキストラン、プルラン等の微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等の動物系高分子等）、半合成の高分子（例：デキストリン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）、結晶セルロース等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子等）、合成の高分子（例：ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、ポリエチレングリコール２０００、４０００、６０００等のポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリルアミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー等）、無機の高分子（例：ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、無水ケイ酸等）が挙げられる。

粉末成分としては、タルク、カオリン、雲母、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、タングステン酸金属塩、シリカ、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム（焼セッコウ）、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、金属石鹸（ミリスチン酸亜鉛、パルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム）、窒化ホウ素等の無機粉末、ポリアミド樹脂粉末（ナイロン粉末）、ポリエチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、セルロース粉

末等の有機粉末、二酸化チタン、酸化亜鉛等の無機白色顔料、酸化鉄（ベンガラ）、チタン酸鉄等の無機赤色系顔料、γ－酸化鉄等の無機褐色系顔料、黄酸化鉄等の無機黄色系顔料、黒酸化鉄等の無機黒色系顔料、マンゴバイオレット等の無機紫色系顔料、酸化クロム等の無機緑色系顔料、群青等の無機青色系顔料、酸化チタンコーテッドマイカ等のパール顔料、アルミニウムパウダー等の金属粉末顔料、赤色２０１号、赤色２０２号、橙色２０３号、橙色２０４号、黄色２０５号、黄色４０１号、青色４０４号、赤色３号、赤色１０４号、橙色２０５号、黄色４号、黄色５号、緑色３号、青色１号等のジルコニウム、バリウムまたはアルミニウムレーキ等の有機顔料、クロロフィル、β－カロチン等の天然色素等、チタンイエロー、紅花赤等の色剤等が挙げられる。

紫外線防御剤としては、化学的に紫外線を吸収する紫外線吸収剤（例えば、４－メトキシ－４’－ｔｅｒｔ－ブチルジベンゾイルメタン、２－ヒドロキシ－４－メトキシベンゾフェノン、２－ヒドロキシ－４－メトキシベンゾフェノン誘導体等の長波長紫外線（ＵＶＡ）吸収剤；パラアミノ安息香酸（ＰＡＢＡ）等の安息香酸系紫外線吸収剤、ジプロピレングリコールサリシレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤、オクチルシンナメート等のケイ皮酸系紫外線吸収剤、３－（４’－メチルベンジリデン）－ｄ，１－カンファー等のカンファー誘導体等の中波長紫外線（ＵＶＢ）吸収剤等）と、物理的作用によって紫外線を散乱および反射させる紫外線遮断剤（例えば、酸化チタン、タルク、カルミン、ベントナイト、カオリン、酸化亜鉛等）とが挙げられる。

保湿剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、アテロコラーゲン、コレステリル－１２－ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物等を挙げることができる。

他の薬効成分としては、例えば、アルブチン、ビタミンＣおよびその誘導体、コウジ酸胎盤抽出物、グルタチオン、ユキノシタ抽出物等の美白剤；グリチル

リチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール等の消炎剤、ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体等の賦活剤、ノニル酸ワレニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステルカプサイシン、カフェイン、タンニン酸、ニコチン酸トコフェロール、アセチルコリン等の血行促進剤；硫黄、チアントール等の抗脂漏剤；多様な目的から、オクバク抽出成分、オウレン抽出成分、シコン抽出成分、シャクヤク抽出成分、センブリ抽出成分、セージ抽出成分、ビワ抽出成分、ニンジン抽出成分、アロエ抽出成分、ヘチマ抽出成分、ユリ抽出成分、サフラン抽出成分、オトギリソウ抽出成分、オノニス抽出成分、ローズマリー抽出成分、ニンニク抽出成分；ビタミンA類、ビタミンB_2類、ビタミンC類、パントテン酸類、ニコチン酸類、ビタミンE類、ビタミンP、ビオチン等のビタミン類等を挙げることができる。

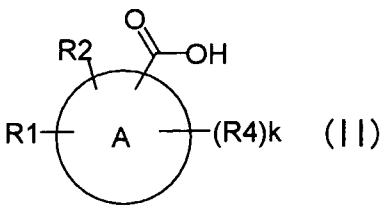
本発明の外用剤に含まれる本発明化合物の含有量は、組織損傷の予防・治療効果を発揮するに十分な量であって、かつ生体に悪影響を及ぼさない範囲であれば特に制限はないが、例えば、約０．０１～約２０重量%の範囲で配合させることができる。

化合物（Ｉ）の製造方法を以下に説明する。

<u>＜化合物（Ｉ）の製造＞</u>

化合物（Ｉ）は、例えば、

1）化合物（ＩＩ）：



(II)

（式中の各記号は前記と同義である）と化合物（ＩＩＩ）：

H_2N–Ar–(X)l–(Y)m–R (III)

（式中の各記号は前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

2）化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＩＩＩ）を反応させる方法；

3）化合物（ＩＩ）の誘導体と化合物（ＩＩＩ）を直接反応させる方法；

等により製造することができる。

1）の方法

化合物（Ｉ）は、化合物（ＩＩ）と化合物（ＩＩＩ）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させることにより製造することができる。

この反応で使用される脱水縮合剤としては、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）またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）等が挙げられる。

この反応は、必要に応じて、例えば、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）や、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、トリエチルアミン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン等の塩基下で行ってもよい。

この反応は、好ましくは、一般的に知られている溶媒、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸エチル等のエステル類；シクロヘキサン、ｎ－ヘキサン等の炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類等の溶媒中で行われる。

好適な具体例としては、この反応は、化合物（ＩＩ）と化合物（ＩＩＩ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの存在下、脱水縮合剤として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）を加えることにより行われる。

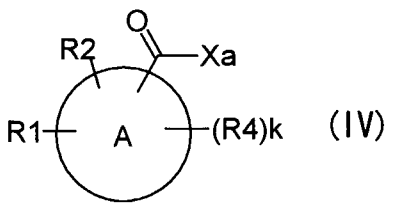
この反応は、通常、０℃～１００℃、好ましくは、０℃～４０℃の反応温度で行われる。

２）の方法

化合物（Ｉ）は、化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＩＩＩ）を反応させることにより製造することもできる。

化合物（ＩＩ）のカルボキシル基の活性化法としては、一般的な方法が採用され、例えば、クロロギ酸エステル、ピバロイルクロライド、２，４，６－トリクロロベンゾイルクロライド等を用いて酸無水物にする方法；塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸ハライドにする方法；脱水縮合剤を用いて１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール等でエステルにする方法等が挙げられる。

代表的な例としては酸ハライドにする方法であり、酸ハライドとしては、化合物（ＩＶ）：



(IV)

（式中、Ｘａはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）が挙げられ、例えば、化合物（ＩＩ）を塩化チオニル、塩化オキザリル等のハロゲン化剤で処理することにより製造することができる。

この反応は、好ましくは、一般的に知られている溶媒、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類等の溶媒中で行われる。

好適な具体例としては、この反応は、テトラヒドロフラン中、N，N－ジメチルホルムアミドの存在下で化合物（ＩＩ）に塩化オキザリルを加えることにより行われる。

この反応は、通常－７８℃～１００℃、好ましくは－７８℃～３０℃で行われる。

化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を活性化させた後、化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を得る。この反応は、好ましくは、一般的に知られている溶媒、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類等の溶媒中で行われる。

好適な具体例としては、この反応は、化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を活性化させて化合物（ＩＶ）を得た後、例えば、テトラヒドロフラン中、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で化合物（ＩＩＩ）を加えることにより行われる。

この反応は、通常－７８℃～１００℃、好ましくは－７８℃～３０℃で行われる。

3）の方法

化合物（Ｉ）は、化合物（ＩＩ）の誘導体と化合物（ＩＩＩ）を直接反応させることにより製造することもできる。

化合物（ＩＩ）の誘導体としては、置換基を有してもよいC_{1-6}アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル等）エステル、置換基を有してもよいフェニルエステル、置換基を有してもよいシリルエステル、置換基を有してもよいモノC_{1-6}アルキルアミド、置換基を有してもよいジC_{1-6}アルキルアミド等が挙げられる。これら

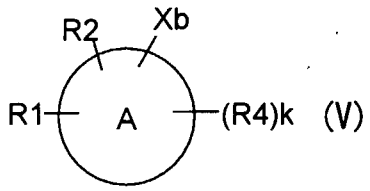
の置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基等が挙げられ、置換基の数は１ないし３個程度である。

この反応は、例えば、化合物（ＩＩ）の誘導体、好ましくは化合物（ＩＩ）の低級アルキルエステル（特にメチルエステルまたはエチルエステル）と化合物（ＩＩＩ）を共存させ、加熱する（好ましくは４０℃～２００℃に加熱する）方法等により行われる。

＜化合物（ＩＩ）の製造＞

化合物（ＩＩ）は、例えば、

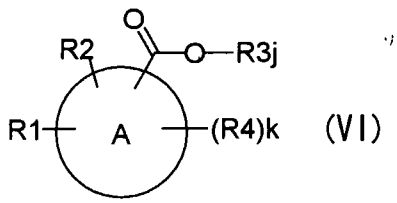
１）化合物（Ｖ）：



(V)

（式中、Ｘｂはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）をカルボキシル化する方法；

２）化合物（ＶＩ）：



(VI)

（式中、Ｒ３ｊはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）を加水分解する方法；

３）一般的に知られている５または６員芳香族複素環の環化反応を用いる方法；

等により製造することができる。

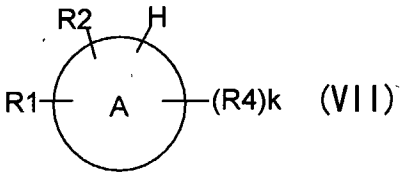
１）の方法

化合物（ＩＩ）は、化合物（Ｖ）をカルボキシル化することにより製造することができる。

この反応は、例えば、化合物（Ｖ）をアルキルリチウム、好ましくはｎ－ブチルリチウムで処理した後、二酸化炭素と反応させることにより行われる。

この反応は、一般に知られている溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類等、好ましくはテトラヒドロフラン中、通常－７８℃～０℃、好ましくは－７８℃で行われる。

化合物（Ｖ）は、例えば、化合物（ＶＩＩ）：

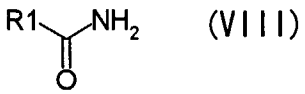


(VII)

（式中の各記号は前記と同義である）を臭素、ヨウ素等のハロゲン化剤で処理することにより製造することができる。

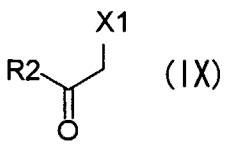
この反応は、一般に知られている溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等、好ましくはジクロロメタン中、通常－７８℃～４０℃で、好ましくは０℃～４０℃で行われる。

化合物（ＶＩＩ）は、一般的に知られているヘテロ環構築反応により製造することができる。例えば、化合物（ＶＩＩ）のうち、環Ａがオキサゾール環である化合物は、化合物（ＶＩＩＩ）：



(VIII)

（式中、Ｒ１は前記と同義である）を化合物（ＩＸ）：



(IX)

（式中、Ｘ１は脱離基を示し、Ｒ２は前記と同義である）と反応させることにより製造することができる。

Ｘ１で示される「脱離基」としては、例えば、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；ｐ－トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ基；メタンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基等が挙げられ、好ましくは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子である。

この反応は、一般に知られている溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセタミドや化合物（ＶＩＩＩ）等のアミド類等、好ましくは、化合物（ＶＩＩＩ）等のアミド類中、通常０℃～２００℃で、好ましくは１００℃～１５０℃で行われる。

2）の方法

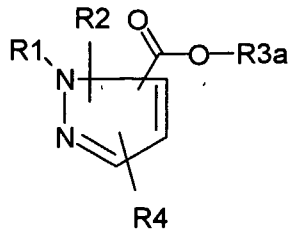
化合物（ＩＩ）は、化合物（ＶＩ）を加水分解することにより製造することもできる。

この反応は、一般にエステルを加水分解する方法が採用され、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリで処理することにより行われる。好ましくは、化合物（ＶＩ）を、メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等の水溶性の溶媒またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理することにより行われる。

この反応は、通常０℃～１００℃で、好ましくは２０℃～１００℃で行われる。

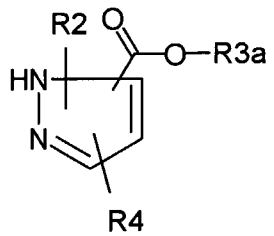
化合物（ＶＩ）は、一般的に知られている５または６員芳香族複素環の環化反応により製造することができる。

ここで、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩａ）：


(VIa)

（式中、Ｒ３ａはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、

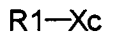
ｉ）化合物（ＶＩａａ）：


(VIaa)

（式中の各記号は前記と同義である）を化合物（Ｘ）：

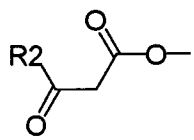
(X)

（式中、Ｒ１は前記と同義である）または化合物（ＸＩ）：

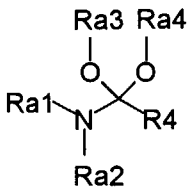

(XI)

（式中、Ｘｃはハロゲン原子を示し、Ｒ１は前記と同義である）と反応させる方法；

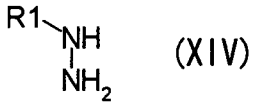
ｉｉ）化合物（ＸＩＩ）：


(XII)

（式中の各記号は前記と同義である）を化合物（ＸＩＩＩ）：


(XIII)

（式中、Ｒａ１、Ｒａ２、Ｒａ３およびＲａ４は、それぞれ同一または異なって、C_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）と反応させた後、化合物（ＸＩＶ）：



(XIV)

（式中、Ｒ１は前記と同義である）またはその塩を反応させる方法；

等により製造することができる。

ｉ）の方法

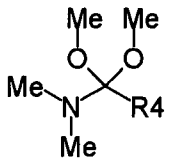
化合物（ＶＩａ）は、化合物（ＶＩａａ）を化合物（Ｘ）または化合物（ＸＩ）と反応させることにより製造することができる。

化合物（ＶＩａａ）と化合物（Ｘ）との反応は、好ましくは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド類中、ピリジン等の塩基およびモレキュラーシーブス等の脱水剤の存在下、酢酸第二銅を加え、０℃～１５０℃で反応させることにより行われる。より好ましくは、化合物（ＶＩａａ）と化合物（Ｘ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に、酢酸第二銅、ピリジン、モレキュラーシーブス４Ａを加え、１０℃～４０℃で反応させることにより行われる。

化合物（ＶＩａａ）と化合物（ＸＩ）との反応は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、テトラヒドロフラン等のエーテル類；またはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド類中、－７８℃～２００℃で反応させることにより行われる。より好ましくは、化合物（ＶＩａａ）のテトラヒドロフラン溶液に、水素化ナトリウムの存在下、化合物（ＸＩ）を加え、－１０℃～３０℃で反応させることにより行われる。

化合物（ＶＩａａ）は、例えば、化合物（ＸＩＩ）を化合物（ＸＩＩＩ）と反応させた後、ヒドラジン水和物を反応させる方法等により製造することができる。

この反応は、好ましくは、化合物（ＸＩＩ）と化合物（ＸＩＩＩａ）：



(XIIIa)

（式中、Ｒ４は前記と同義である）を、トルエン等の芳香族炭化水素等の溶媒中、０℃～２００℃で反応させた後、溶媒を留去し、エタノール等のアルコール類中、ヒドラジン水和物を０℃～２００℃で反応させることにより行われる。

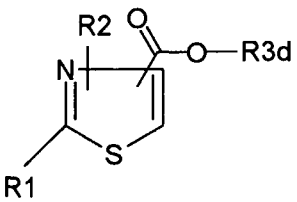
より好ましくは、化合物（ＸＩＩ）と化合物（ＸＩＩＩａ）をトルエン中で加熱還流して反応させた後、トルエンを留去し、ヒドラジン水和物をエタノール中で加熱還流することにより行われる。

ｉｉ）の方法

化合物（ＶＩａ）は、化合物（ＸＩＩ）を化合物（ＸＩＩＩ）と反応させた後、化合物（ＸＩＶ）またはその塩を反応させることにより製造することもできる。

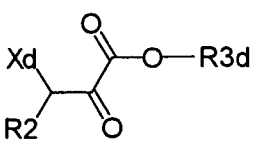
この反応は、上記した、化合物（ＸＩＩ）を化合物（ＸＩＩＩ）と反応させた後、ヒドラジンを反応させて化合物（ＶＩａａ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。なお、化合物（ＸＩＶ）の塩を反応させる場合は、塩基、好ましくはトリエチルアミンの存在下で行なうことが好ましい。

また、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩｄ）：



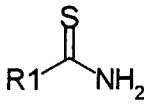
(VId)

（式中、Ｒ３ｄはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＶ）：



(XV)

（式中、Ｘｄは脱離基を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＶＩ）：



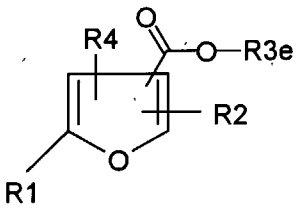
(XVI)

（式中、Ｒ１は前記と同義である）と反応させることにより製造することができる。

Ｘｄで示される「脱離基」としては、Ｘ１で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、好ましくは、化合物（ＸＶ）と化合物（ＸＶＩ）をエタノール等のアルコール類中で加熱（好ましくは加熱還流）することに行われる。

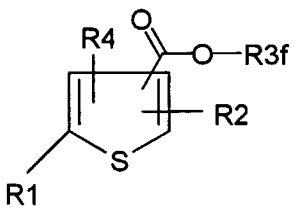
また、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩｅ）：



(VIe)

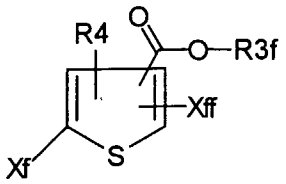
（式中、Ｒ３ｅはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、文献記載の方法（Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．６，３８９，２００４）により製造することができる。

また、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩｆ）：



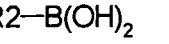
(VIf)

（式中、Ｒ３ｆはC_{1-6}アルキル基を示し、Ｒ１はＲ２と同一の基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＶＩｆｆ）：



(VIff)

（式中、ＸｆおよびＸｆｆはそれぞれハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＶＩＩ）：

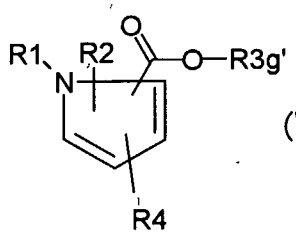


(XVII)

（式中、Ｒ２は前記と同義である）と反応させることにより製造することができる。

この反応は、好ましくは、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム触媒および炭酸ナトリウム等の塩基の存在下で行われ、より好ましくは、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル溶媒中、塩基の水溶液を加え、０℃～１５０℃（好ましくは加熱還流）で反応させることにより行われる。

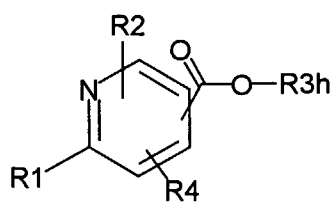
また、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩｇ）：



(VIg)

（式中、Ｒ３ｇ’はC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（１９７３），ｐｐ１６９－１７０やＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．（１９８４），４９，ｐｐ３３１４－３３２２に記載の方法等により製造することができる。

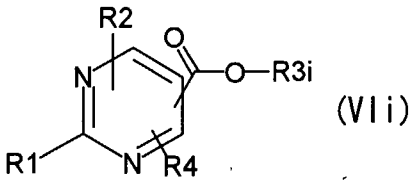
また、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩｈ）：



(VIh)

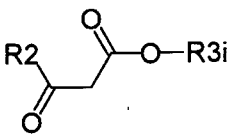
（式中、Ｒ３ｈはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、Ｓｙｎｌｅｔｔ（２００３），ｐ１４４３に記載の方法等により製造することができる。

また、化合物（ＶＩ）が化合物（ＶＩｉ）：



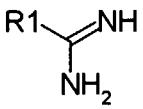
(VIi)

（式中、Ｒ３ｉはC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、化合物（ＸＩＩｉ）：



(XIIi)

（式中の各記号は前記と同義である）を化合物（ＸＩＩＩ）と反応させた後、化合物（ＸＩＶｉ）：



(XIVi)

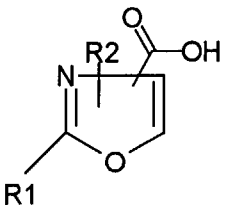
（式中、Ｒ１は前記と同義である）またはその塩を反応させる方法等により製造することができる。

この反応は、上記した、化合物（ＸＩＩ）を化合物（ＸＩＩＩ）と反応させた後、ヒドラジンを反応させて化合物（ＶＩａａ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。なお、化合物（ＸＩＶｉ）の塩を反応させる場合は、塩基、好ましくはナトリウムメトキシドまたはトリエチルアミンの存在下で行なうことが好ましい。

３）の方法

化合物（ＩＩ）は、一般的に知られている５または６員芳香族複素環の環化反応により製造することもできる。

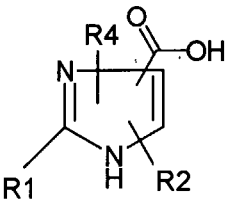
ここで、化合物（ＩＩ）が化合物（ＩＩｂ）：



(IIb)

（式中の各記号は前記と同義である）の場合、例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００２），４，ｐｐ２９０５－２９０７に記載の方法等により製造することができる。

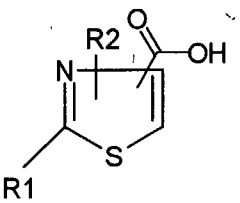
また、化合物（ＩＩ）が化合物（ＩＩｃ）：



(IIc)

（式中の各記号は前記と同義である）の場合、例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（１９９４），３５，１６３５に記載の方法等により製造することができる。

また、化合物（ＩＩ）が化合物（ＩＩｄ）：



(IId)

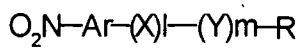
（式中の各記号は前記と同義である）の場合、例えば、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００２），４，ｐｐ１３６３－１３６５やＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ（２００２），５８，ｐｐ８５８１－８５８９に記載の方法；化合物（ＶＩｄ）を加水分解する方法；等により製造することができる。

化合物（ＶＩｄ）を加水分解する方法は、一般にエステルを加水分解する方法が採用され、上記した、化合物（ＶＩ）を加水分解して化合物（ＩＩ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

＜化合物（ＩＩＩ）の製造＞

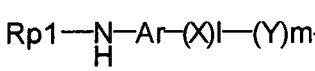
化合物（ＩＩＩ）は、例えば、

１）化合物（ＸＶＩＩＩ）：



（式中の各記号は前記と同義である）を還元する方法；

２）化合物（ＸＩＸ）：



（式中、Ｒｐ１はアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同義である）を脱保護する方法；

等により製造することができる。

１）の方法

化合物（ＩＩＩ）は、化合物（ＸＶＩＩＩ）を還元することにより製造することができる。

この反応は、例えば、パラジウム等の触媒の存在下で水素添加する方法；例えば、鉄粉、塩化鉄、亜鉛、塩化亜鉛等の還元剤で還元する方法；等により行われる。好ましくは、化合物（ＸＶＩＩＩ）をメタノール、エタノール等のアルコール類；酢酸エチル等のエステル類等の溶媒に溶解し、パラジウム触媒の存在下、１～５気圧（好ましくは１気圧）の水素雰囲気下で、０℃～８０℃（好ましくは１℃～３０℃）で還元する方法；化合物（ＸＶＩＩＩ）をメタノール、エタノール等のアルコール類（好ましくはエタノールと水の混合溶媒）に溶解し、鉄粉を用いて、好ましくは、塩化カルシウムの存在下、０℃～１００℃（好ましくは９０℃）で還元する方法により行われる。

２）の方法

化合物（ＩＩＩ）は、化合物（ＸＩＸ）を脱保護することにより製造することもできる。

Ｒｐ１で示される「アミノ基の保護基」としては、例えば、ホルミル基、それぞれ置換基を有していてもよい、C_{1-6}アルキルーカルボニル基、フェニルカルボニル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチレン基等が挙げられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基等が挙げられる、置換基の数は１ないし３個程度である。

脱保護は、それ自体公知またはそれに準じた方法により行われ、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Ｎ－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理することにより行われる。

例えば、アミノ基の保護基がｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基である場合、反応は、好ましくは、トルエン等の芳香族炭化水素類またはジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類中、０℃～４０℃でトリフルオロ酢酸で処理する；塩化水素－ジオキサン溶液や塩化水素－酢酸エチル溶液で処理する等により行われる。

化合物（ＸＶＩＩＩ）は、一般的に知られている方法により製造することができる。このうち、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩａ）：

O_2N–Ar–(X)l–CO–R6a　(XVIIIa)

（式中、Ｒ６ａは、置換されていてもよい窒素含有複素環基または置換されていてもよいアミノ基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、

１）化合物（ＸＸ）：

O_2N–Ar–(X)l–CO_2H　(XX)

（式中の各記号は前記と同義である）と化合物（ＸＸＩ）：

H–R6a　(XXI)

（式中、Ｒ６ａは前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

2）化合物（ＸＸ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＸＩ）を反応させる方法；

3）化合物（ＸＸ）の誘導体と化合物（ＸＸＩ）を直接反応させる方法；

等により製造することができる。

2）の方法において、化合物（ＸＸ）のカルボキシル基における活性化物としては、例えば、化合物（ＸＸＩＩ）：

O_2N—Ar—(X)l—CO—X22 (XXII)

（式中、Ｘ２２はハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）が挙げられる。

また、3）の方法において、化合物（ＸＸ）の誘導体としては、化合物（ＩＩ）の誘導体として例示したものと同様のものが挙げられる。

これらの反応は、上記した、化合物（ＩＩ）、そのカルボキシル基における活性化物（例えば化合物（ＩＶ））またはその誘導体と化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｂ）：

O_2N—Ar—(X)l—CO—R6b (XVIIIb)

（式中、Ｒ６ｂは、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、

1）化合物（ＸＸＩＩｂ）：

O_2N—Ar—(X)l—CO—R22b (XXIIb)

（式中、Ｒ２２ｂは、イミダゾリル基またはN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ基を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＩＩＩ）：

Xg—R6b (XXIII)

（式中、Ｘｇは脱離基を示し、Ｒ６ｂは前記と同義である）と反応させる方法；

2）化合物（ＸＸＩＩｃ）：

O_2N—Ar—(X)l—CN (XXIIc)

（式中、各記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＩＩＩａ）：

Xg2—Mg-R6b (XXIIIa)

（式中、Ｘｇ２はハロゲン原子を示し、Ｒ６ｂは前記と同義である）と反応させる方法；

等により製造することができる。

１）の方法

化合物（ＸＶＩＩＩｂ）は、化合物（ＸＸＩｂ）を化合物（ＸＸＩＩＩ）と反応させることにより製造することができる。

Ｘｇで示される「脱離基」としては、Ｘ１で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、例えば、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類中、化合物（ＸＸＩＩＩ）にアルキルリチウム（好ましくはｎ－ブチルリチウム）のｎ－ヘキサン溶液を加えた後、化合物（ＸＸＩｂ）を加えることにより行われる。

好適な具体例としては、この反応は、－７８℃で化合物（ＸＸＩＩＩ）のジエチルエーテル溶液にｎ－ブチルリチウムのｎ－ヘキサン溶液を滴下し、１０～３０分後、化合物（ＸＸＩｂ）のテトラヒドロフラン溶液を滴下して反応させることにより行われる。

化合物（ＸＸＩＩｂ）は、一般にアミドを合成する方法により製造することができる。ここで、化合物（ＸＸＩＩｂ）が化合物（ＸＸＩＩｄ）：

O_2N—Ar—(X)l—CO—R22d (XXIId)

（式中、Ｒ２２ｄはイミダゾリル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸ）をＮ，Ｎ－ジカルボニルジイミダゾールと反応させることにより製造することができる。

この反応は、好ましくは、－７８℃でテトラヒドロフラン溶液中で行われる。

また、化合物（ＸＸＩＩｂ）が化合物（ＸＸＩＩｅ）：

O_2N—Ar—(X)l—CO—R22e (XXIIe)

（式中、Ｒ２２ｅはN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸ）をN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンもしくはその塩酸塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は、好ましくは、－３０℃～５０℃で、N，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド類中、N，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等のアミンの存在下、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）またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）等の縮合剤を加えることにより行われる。

好適な具体例としては、この反応は、化合物（ＸＸ）とN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩のN，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に、Ｎ－メチルモルホリンの存在下、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを０℃～３０℃で加えて反応させることにより行われる。

２）の方法

化合物（ＸＶＩＩＩｂ）は、化合物（ＸＸＩｃ）を化合物（ＸＸＩＩＩａ）と反応させることにより製造することもできる。

この反応は、例えば、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類中、化合物（ＸＸＩｃ）に化合物（ＸＸＩＩＩａ）を加えて反応させることにより行われる。

好適な具体例としては、この反応は、室温で化合物（ＸＸＩｃ）のテトラヒドロフラン溶液に化合物（ＸＸＩＩＩａ）のテトラヒドロフラン溶液を滴下して反応させることにより行われる。

化合物（ＸＸＩＩｃ）は、化合物（ＸＸＩＩｆ）：

O_2N—Ar—(X)l—NH_2 (XXIIf)

（式中、各記号は前記と同義である）から製造することができる。

この反応は、例えば、水中で化合物（ＸＸＩＩｆ）を硫酸の存在下、亜硝酸ナトリウムを反応させた後、シアン化銅およびシアン化カリウムを反応させることにより行われる。

この反応は、好ましくは、０℃で行われる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｃ）：

O_2N—Ar—(X)l—SO_2—R6c (XVIIIc)

（式中、Ｒ６ｃは、置換されていてもよい窒素含有複素環基または置換されていてもよいアミノ基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸＩＶ）：

O_2N—Ar—(X)l—SO_2—Xh (XXIV)

（式中、Ｘｈはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＶ）：

H—R6c (XXV)

（式中、Ｒ６ｃは前記と同義である）と反応させることにより製造することができる。

この反応は、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類等の溶媒中で行なってもよく、好ましくは、テトラヒドロフラン中、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で行われる。

この反応は、通常－７８℃～１００℃、好ましくは－７８℃～３０℃で行われる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｄ）：

O_2N—Ar—(X)l—S—R6d (XVIIId)

（式中、Ｒ６ｄは置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸＶＩ）：

O_2N—Ar—(X)l—Xj　(XXVI)

（式中、Ｘｊは脱離基を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＶＩＩ）：

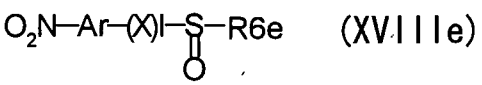
HS—R6d　(XXVII)

（式中、Ｒ６ｄは前記と同義である）と反応させることにより製造することができる。

Ｘｊで示される「脱離基」としては、Ｘ１で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、好ましくは、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム等の塩基の存在下、－３０℃～３０℃の温度で行われ、より好ましくは、化合物（ＸＸＶＩ）と化合物（ＸＸＶＩＩ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に０℃で炭酸カリウムを加えることにより行われる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｅ）：

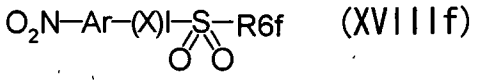


（式中、Ｒ６ｅは置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＶＩＩＩｄ）を酸化することにより製造することができる。

この反応では、一般に知られている酸化剤が用いられる。

この反応は、好ましくは、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類中、－３０℃～３０℃で１当量のｍ－過クロロ安息香酸を用いることにより行われ、より好ましくは、化合物（ＸＶＩＩＩｄ）のジクロロメタン溶液に、０℃で１当量のｍ－過クロロ安息香酸を加えることにより行われる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｆ）：

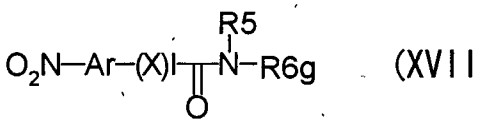


(XVIIIf)

（式中、Ｒ６ｆは置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＶＩＩＩｄ）または化合物（ＸＶＩＩＩｅ）を酸化する方法；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００４），４５，３２３３に記載の方法等により製造することができる。

化合物（ＸＶＩＩＩｄ）または化合物（ＸＶＩＩＩｅ）を酸化する方法は、上記した、化合物（ＸＶＩＩＩｄ）を酸化して化合物（ＸＶＩＩＩｅ）を製造する製造と同様の方法により行うことができる。

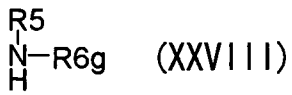
また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｇ）：



(XVIIIg)

（式中、Ｒ６ｇは、置換されていてもよい窒素含有複素環基、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Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいＣ$_{7-13}$アラルキル基、Ｃ$_{1-10}$アルコキシ基、Ｃ$_{1-10}$ハロアルキル基またはヒドロキシ基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、

１）化合物（ＸＸ）と化合物（ＸＸＶＩＩＩ）：



(XXVIII)

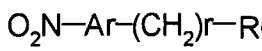
（式中の各記号は前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

２）化合物（ＸＸ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）を反応させる方法；

等により製造することができる。

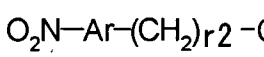
これらの反応は、上記した、化合物（ＩＩ）またはそのカルボキシル基における活性化物（例えば化合物（ＩＶ））と化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｈ）：



(XVIIIh)

（式中、Ｒ６ｈは、置換されていてもよい窒素含有複素環基または置換されていてもよいアミノ基を示し、ｒは１～６の整数を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸＩＸ）：

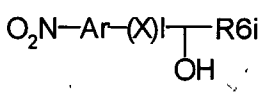


(XXIX)

（式中、ｒ２は０～５の整数を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＶ）と反応させることにより製造することができる。

この反応は、例えば、化合物（ＸＸＩＸ）と化合物（ＸＸＶ）の１，２－ジクロロエタン溶液に、１当量の酢酸の存在下、トリアセトキシ水素化ホウ酸ナトリウムを０℃～３０℃で加えることにより行われる。

また、化合物（ＸＶＩＩＩ）が化合物（ＸＶＩＩＩｉ）：



(XVIIIi)

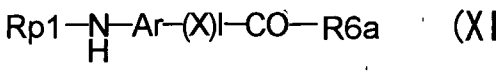
（式中、Ｒ６ｉは置換されていてもよいC_{6-14}アリール基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＶＩＩＩｂ）を一般的に知られている還元剤で還元することにより製造することができる。

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、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、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等が挙げられ、好ましくは、水素化アルミニウムリチウムである。

この反応は、好ましくは、化合物（ＸＶＩＩＩｂ）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類（好ましくは、テトラヒドロフラン）に溶解

し、－７８℃～３０℃（好ましくは０℃）で、水素化アルミニウムリチウムを加えることにより行われる。

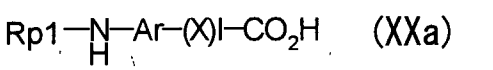
化合物（ＸＩＸ）は、一般的に知られている方法により製造することができる。ここで、化合物（ＸＩＸ）が化合物（ＸＩＸａ）：



(XIXa)

（式中の各記号は前記と同義である）の場合、

１）化合物（ＸＸａ）：



(XXa)

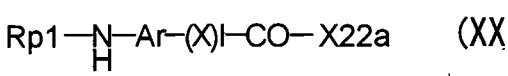
（式中の各記号は前記と同義である）と化合物（ＸＸＩ）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

２）化合物（ＸＸａ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＸＩ）を反応させる方法；

３）化合物（ＸＸａ）の誘導体と化合物（ＸＸＩ）を直接反応させる方法；

等により製造することができる。

２）の方法において、化合物（ＸＸａ）のカルボキシル基における活性化物としては、例えば、化合物（ＸＸＩＩａ）：



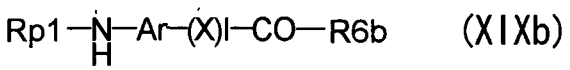
(XXIIa)

（式中、Ｘ２２ａはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）が挙げられる。

また、３）の方法において、化合物（ＸＸａ）の誘導体としては、化合物（ＩＩ）の誘導体として例示したものと同様のものが挙げられる。

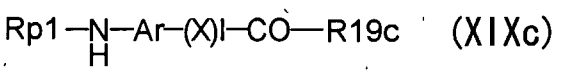
これらの反応は、上記した、化合物（ＩＩ）、そのカルボキシル基における活性化物（例えば化合物（ＩＶ））またはその誘導体と化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

また、化合物（ＸＩＸ）が化合物（ＸＩＸｂ）：



(XIXb)

（式中の各記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＩＸｃ）：

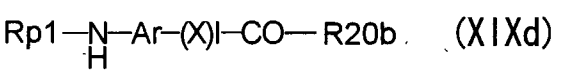


(XIXc)

（式中、Ｒ１９ｃは、イミダゾリル基またはN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ基を示し、その他の記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＩＩＩ）と反応させることにより製造することができる。

この反応は、上記した、化合物（ＸＸＩＩｂ）を化合物（ＸＸＩＩＩ）と反応させて化合物（ＸＶＩＩＩｂ）を製造する場合と同様に方法により行うことができる。

化合物（ＸＩＸｃ）は、一般にアミドを合成する方法により製造することができる。ここで、化合物（ＸＩＸｃ）が化合物（ＸＩＸｄ）：

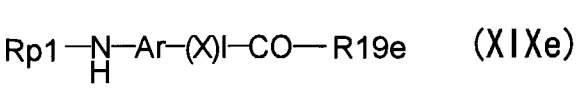


(XIXd)

（式中、Ｒ２０ｂはイミダゾリル基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸａ）をN，Ｎ－ジカルボニルジイミダゾールと反応させることにより製造することができる。

この反応は、好ましくは、－７８℃でテトラヒドロフラン中で行われる。

また、化合物（ＸＩＸｃ）が化合物（ＸＩＸｅ）：



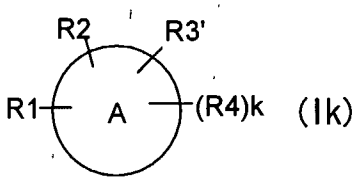
(XIXe)

（式中、Ｒ１９ｅはN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミノ基を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、化合物（ＸＸａ）をN，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンもしくはその塩酸塩と反応させることにより製造することができる。

この反応は、好ましくは、－３０℃～５０℃で、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド類中、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等のアミンの存在下、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）またはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）等の縮合剤を加えることにより行われる。

好適な具体例としては、好ましくは、化合物（ＸＸａ）とＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液に、Ｎ－メチルモルホリンの存在下、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを０℃～３０℃で加えることにより行われる。

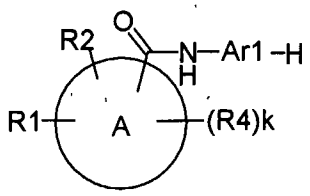
化合物（Ｉ）は、以下の方法により製造することもできる。例えば、化合物（Ｉ）が化合物（Ｉｋ）：



(Ik)

（式中、Ｒ３’は－ＣＯＮＨ－Ａｒ１－（Ｘ）ｌ－Ｒ（Ａｒ１は、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基、置換されていてもよいインダゾリレン基または置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基を示す）を示し、その他の各記号は前記と同義である）の場合、例えば、

１）化合物（Ｉｍ）：



(Im)

（式中の各記号は前記と同義である）を化合物（ＸＸＸ）：

X30 —(CH_2)w—R (XXX)

（式中、ｗは０－１０の整数を示し、Ｘ３０は脱離基を示し、Ｒは前記と同義である）と反応させる方法；

２）化合物（Ｉｍ）を化合物（ＸＸＸＩ）：

OHC—(CH_2)v—R (XXXI)

（式中、ｖは０－９の整数を示し、Ｒは前記と同義である）と反応させる方法；

等により製造することができる。

１）の方法

化合物（Ｉｋ）は、化合物（Ｉｍ）を化合物（ＸＸＸ）と反応させることにより製造することができる。

Ｘ３０で示される「脱離基」としては、Ｘ１で示される「脱離基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

この反応は、好ましくは、化合物（Ｉｍ）と化合物（ＸＸＸ）を塩基の存在下、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類（好ましくはキシレン）；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフラン等のエーテル中で、０℃～２００℃（好ましくは加熱還流下）で反応させることにより行われる。

２）の方法

化合物（Ｉｋ）は、化合物（Ｉｍ）を化合物（ＸＸＸＩ）と反応させることにより製造することもできる。

この反応は、化合物（Ｉｍ）と化合物（ＸＸＸＩ）の酢酸または１，２－ジクロロエタン溶液（好ましくは酢酸溶液）に、トリアセトキシ水素化ホウ酸ナトリウムを０℃～３０℃で加えることにより行われる。

なお、化合物（Ｉｋ）におけるＲが置換されていてもよい非芳香環基でありかつｌが０である場合、環状カルボニル体を用いて同様の反応により化合物（Ｉｋ）を合成することができる。

化合物（Ｉｍ）は、例えば、

１）化合物（ＩＩ）と化合物（ＸＸＸＩＩ）：

H_2N−Ar1−Rp2　(XXXII)

（式中、Ｒｐ２は、インドリニル基、インダゾリル基、インダゾリル基またはベンズイミダゾリル基の窒素原子における保護基を示し、Ａｒ１は前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

２）化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＸＸＩＩ）を反応させる方法；

３）化合物（ＩＩ）の誘導体と化合物（ＸＸＸＩＩ）を直接反応させる方法；

等により製造することができる。

ここで、Ｒｐ２で示される「インドリニル基、インドリル基、インダゾリル基またはベンズイミダゾリル基の窒素原子における保護基」としては、Ｒｐ１で示される「アミノ基の保護基」として例示したものと同様のものが挙げられる。

これらの反応は、上記した、化合物（ＩＩ）、そのカルボキシル基における活性化物（例えば化合物（ＩＶ））またはその誘導体と化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

化合物（ＸＸＸＩＩ）は、例えば、化合物（ＸＸＸＩＩＩ）：

O_2N−Ar1−Rp2　(XXXIII)

（式中の各記号は前記と同義である）を還元することにより製造することができる。

この反応は、上記した、化合物（ＸＶＩＩＩ）を還元して化合物（ＩＩＩ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

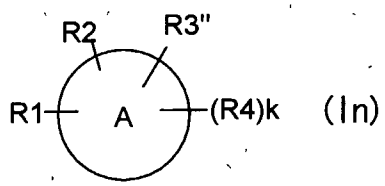
化合物（ＸＸＸＩＩＩ）は、例えば、化合物（ＸＸＸＩＩＩａ）：

O_2N—Ar1'　(XXXIIIa)

（式中、Ａｒ１’は、置換されていてもよいインドリニル基、置換されていてもよいインドリル基、置換されていてもよいインダゾリル基または置換されていてもよいベンズイミダゾリル基を示す）に、一般的に知られている方法により、インドリニル基、インドリル基、インダゾリル基またはベンズイミダゾリル基の窒素原子に保護基を導入することにより製造することができる。

この方法は、好ましくは、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基の場合、化合物（ＸＸＸＩＩＩａ）をアセトニトリル中、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルを塩基（好ましくはジメチルアミノピリジン）の存在下、反応させることにより行われる。

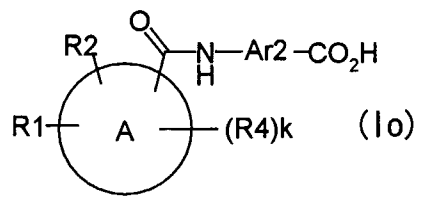
また、化合物（Ｉ）が化合物（Ｉｎ）：



(In)

（式中、Ｒ３’’は－ＣＯＮＨ－Ａｒ２－ＣＯ－Ｒ’’（Ｒ’’は置換されていてもよい窒素含有複素環基を示し、Ａｒ２は置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基を示す）を示し、その他の記号は前記と同義である）の場合、例えば、

１）化合物（Ｉｏ）：



(Io)

（式中の各記号は前記と同義である）と化合物（ＸＸＸＩＶ）：

H—R'' (XXXIV)

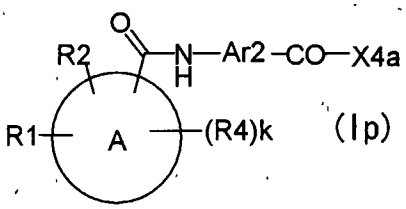
（式中、R''は前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

2）化合物（Ｉｏ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＸＸＩＶ）を反応させる方法；

3）化合物（Ｉｏ）の誘導体と化合物（ＸＸＸＩＶ）を直接反応させる方法；

等により製造することができる。

2）の方法において、化合物（Ｉｏ）のカルボキシル基における活性化物としては、例えば、化合物（Ｉｐ）：

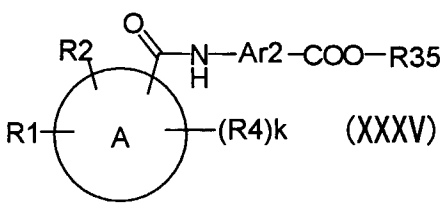


（式中、Ｘ４ａはハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同義である）が挙げられる。

また、3）の方法において、化合物（Ｉｏ）の誘導体としては、化合物（ＩＩ）の誘導体として例示したものと同様のものが挙げられる。

これらの反応は、上記した、化合物（ＩＩ）、そのカルボキシル基における活性化物（例えば化合物（ＩＶ））またはその誘導体と化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

化合物（Ｉｏ）は、例えば、化合物（ＸＸＸＶ）：



（式中、Ｒ３５はC_{1-6}アルキル基を示し、その他の記号は前記と同義である）を加水分解することにより製造することができる。

この方法は、上記した、化合物（ＶＩ）を加水分解して化合物（ＩＩ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

化合物（ＸＸＸＶ）は、例えば、

１）化合物（ＩＩ）と化合物（ＸＸＸＶＩ）：

H_2N—Ar2－COO—R35　　(XXXVI)

（式中の各記号は前記と同義である）を一般的に知られる脱水縮合剤で縮合させる方法；

２）化合物（ＩＩ）のカルボキシル基を一般的に知られる活性化法で活性化させた後、化合物（ＸＸＸＶＩ）を反応させる方法；

３）化合物（ＩＩ）の誘導体と化合物（ＸＸＸＶＩ）を直接反応させる方法；

等により製造することができる。

これらの反応は、上記した、化合物（ＩＩ）、そのカルボキシル基における活性化物（例えば化合物（ＩＶ））またはその誘導体と化合物（ＩＩＩ）を反応させて化合物（Ｉ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

化合物（ＸＸＸＶＩ）は、例えば、化合物（ＸＸＸＶＩＩ）：

O_2N—Ar2－COO—R35　　(XXXVII)

（式中の各記号は前記と同義である）を還元することにより製造することができる。

この反応は、上記した、化合物（ＸＶＩＩＩ）を還元して化合物（ＩＩＩ）を製造する場合と同様の方法により行うことができる。

かくして得られた化合物（Ｉ）において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、アミド化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

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、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記Ｒｐ１として例示したものが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、C_{7-11}アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、１－アリル）等が挙げられる。これらの基は、１ないし３個のハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、フェニル基、トリチル基、C_{7-10}アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキル－カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、２－テトラヒドロピラニル基、２－テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、１－アリル）等が挙げられる。これらの基は、１ないし３個のハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ニトロ基等で置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、１，３－ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ－C_{1-6}アルキルアセタール）等が挙げられる。

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、John Wiley and Sons 刊（1980）に記載の方法等に準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒド

ラジン、Ｎ－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド）等を使用する方法、還元法等が用いられる。

化合物（Ｉ）は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。また、化合物（Ｉ）の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段等によって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

実施例

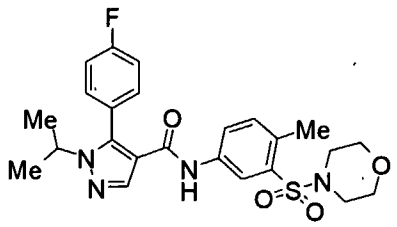
以下に参考例、実施例、試験例および製剤例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。^{1}H－NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ２００（２００MHｚ）型、３００（３００MHｚ）型、ブルカー３００（３００MHｚ）スペクトルメーターで測定し、全δ値をｐｐｍで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合比である。％は、特に断らない限り重量％を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温（常温）とは約２０℃から約３０℃の温度を表す。

なお、実施例中の各記号は次の意味を表す。

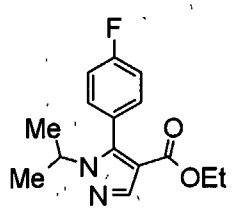
Ａｃ：アセチル，Ｐｒ^n：ｎ－プロピル，Ｍｅ：メチル，Ｂｕ^n：ｎ－ブチル，Ｅｔ：エチル，Ｐｒ^i：イソプロピル，Ｐｄ：パラジウム，Et_2O：ジエチルエーテル，ＴＨＦ：テトラヒドロフラン，ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド，ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド，$CDCl_3$：重クロロホルム，ＣＤＩ：１，１’－カルボニルビス－１Ｈ－イミダゾール，ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンズトリアゾール，ＷＳＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド，ｓ：シングレット，ｄ：ダブレット，ｔ：トリプレット，ｑ：クアルテット，ｄｄ：ダブルダブレット，ｄｔ：ダブルトリプレット，ｍ：マルチプレット，ｂｒ：幅広い，Ｊ：カップリング定数

実施例 1

5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



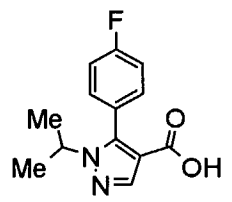
(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル(3.5g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.2 ml) のトルエン (40 ml) 溶液を窒素雰囲気下で3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.44 ml) およびイソプロピルヒドラジン (1.84 g) を加えた。80℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(82:18-65:35)〕で精製することにより 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.5 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.05-7.18 (2 H, m), 7.61-7.22 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

(2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 1-(1) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.95g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)及びエタノール (25 ml) の混合物を 50℃で 3 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した後、1N 塩酸を用いて酸性化後、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、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.18g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (6 H, t, J=6.6 Hz), 4.27 (1 H, m), 7.10-7.21 (2 H, m), 7.22-7.34 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

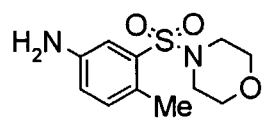
(3) 4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (4.2 g) を THF (40 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (2.98 ml) およびモルホリン(1.63 ml) を加えた。同温度で 1 時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して 4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン(3.73 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.76 (3 H, s), 3.18-3.30 (4 H, m), 3.70-3.82 (4 H, m), 7.54 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 8.72 (1 H, d, J=1.8 Hz)

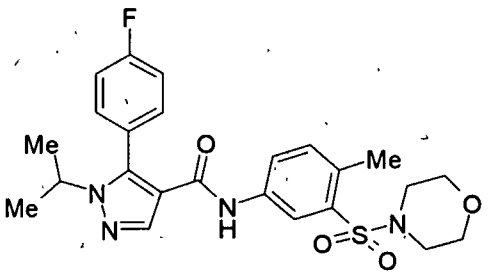
(4) 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン



実施例 1-(3) で得られた 4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (16.7 g) を酢酸エチル (100 ml) および THF (100 ml) の混合溶媒に溶解させ、窒素雰囲気下で 10% Pd-C (1.6 g) を加えた。水素ガスを導入後、50℃で 2 日撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (13.5 g) を淡燈色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.49 (3 H, s), 3.05-3.20 (4 H, m), 3.60-3.80 (4 H, m), 3.78 (2 H, s), 6.78 (1 H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 7.09 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(5) 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



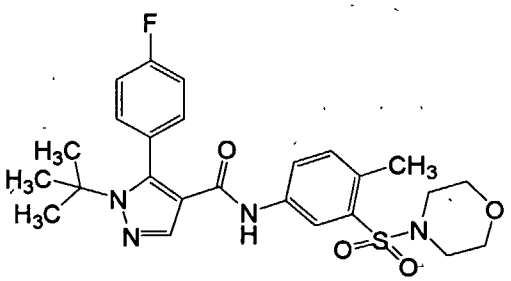
実施例 1-(2) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.28 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.25 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (2 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.3 g)、トリエチルアミン (0.22 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イル

スルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.45 g) を淡黄色結晶として得た。

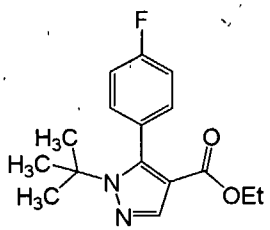
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.10-3.19 (4 H, m), 3.69-3.78 (4 H, m), 4.26 (1 H, quint, J=6.6 Hz), 7.06(1 H, br), 7.20 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.38 (2 H, m), 7.40-7.54 (3 H, m), 7.64 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.10 (1 H, s)

実施例 2

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

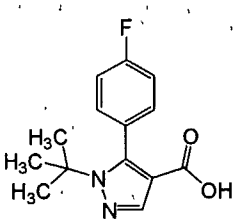


(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (30 g)と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (20.86 ml) のトルエン (300 ml) 溶液を窒素雰囲気下で14時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (300 ml) に溶解し、トリエチルアミン (21.9 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (17.7 g) を加えた。80℃で3時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-

tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (26.25 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9 H, s), 4.06 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.24-7.35 (2 H, m), 7.94 (1 H, s).

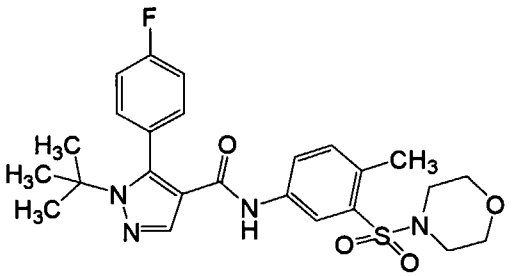
(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 2-(1) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (30.6 g)、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) 及びエタノール (300 ml) の混合物を 50℃ で 23 時間撹拌した。反応液に室温で 1N 塩酸を加えて酸性とした後、1 時間撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (23.3 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.24-7.35 (2 H, m), 7.99 (1 H, s).

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



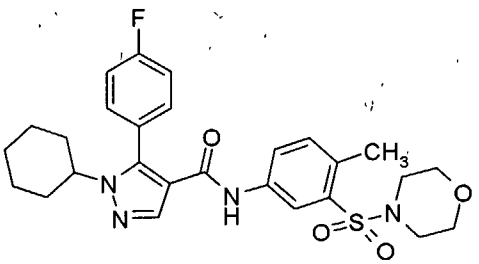
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.21 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およ

びオキザリルクロリド（0.18 ml）を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF（2 ml）に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.2 g)、トリエチルアミン（0.16 ml）および THF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.33 g) を白色固体として得た。

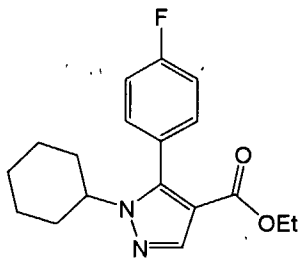
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.10-3.16 (4 H, m), 3.69-3.78 (4 H, m), 6.72 (1 H, br), 7.16 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.29-7.40 (3 H, m), 7.45-7.52 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 3

1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



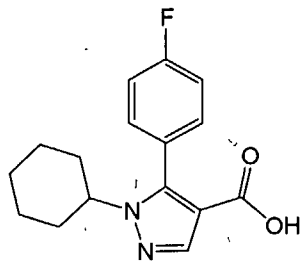
(1) 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (1.5 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.14 ml) およびシクロヘキシルヒドラジン(1.18 g) から実施例 1-(1) と同様にして 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.94g) を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.25 (2 H, m), 1.60-2.10 (8 H, m), 3.70-3.90 (1 H, m), 4.12 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.25-7.35 (2 H, m), 7.99 (1 H, s)

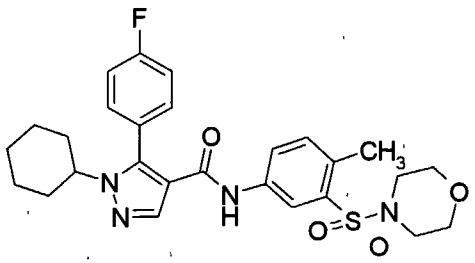
(2) 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 3-(1) で得られた 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.94 g) から実施例 1-(2) と同様にして 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.82 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05-1.30 (3 H, m), 1.60-2.10 (7 H, m), 3.70-3.90 (1 H, m), 7.15-7.25 (2 H, m), 7.25-7.35 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

(3) 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

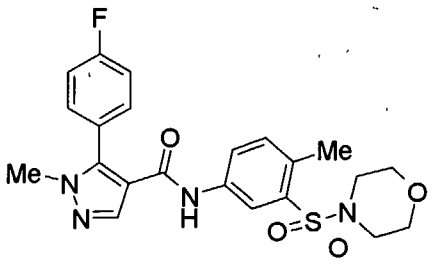


実施例 3-(2) で得られた 1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.5 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.17 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (2 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.49 g)、トリエチルアミン (0.31 ml) および THF (3ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-シクロヘキシル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.67 g) を淡黄色結晶として得た。

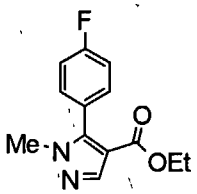
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10-1.35 (3 H, m), 1.61-1.71 (1 H, m), 1.78-1.90 (4 H, m), 1.91-2.10 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.08-3.20 (4 H, m), 3.63-3.85 (5 H, m), 7.07 (1 H, br), 7.20 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.27-7.39 (2 H, m), 7.40-7.57 (3 H, m), 7.63 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1 H, s)

実施例 4

5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



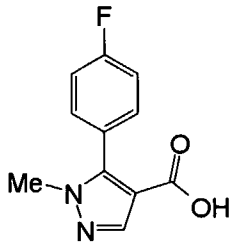
(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (1.5 g) とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.14 ml) のトルエン (15 ml) 溶液を窒素雰囲気下で一夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(15 ml) に溶解し、メチルヒドラジン (0.36 g) を加えた。1時間加熱還流後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(9:1)〕で精製することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.81 g) を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.73 (3 H, s), 4.15 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.15-7.25 (2 H, m), 7.30-7.40 (2 H, m), 7.97 (1 H, s)

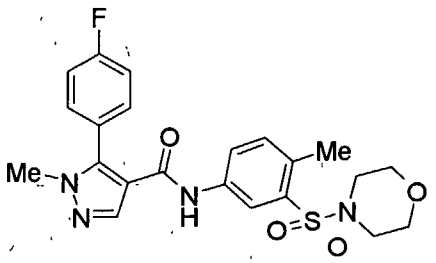
(2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 4-(1) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.81 g) から実施例 1-(2) と同様にして 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.62 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.37 (3 H, s), 7.15-7.25 (2 H, m), 7.30-7.40 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

(3) 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



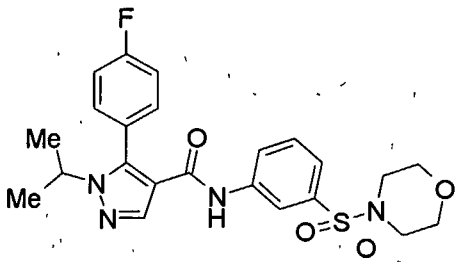
実施例 4-(2) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.41 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.21 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (2 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.52 g)、トリエチルアミン (0.39 ml) および THF (3ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃ で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.84 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.64-3.74 (4 H, m), 3.75 (3 H, s), 7.16 (1 H, br), 7.22 (1 H, d, J=8.1

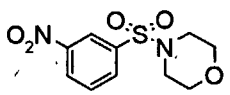
Hz), 7.24-7.37 (2 H, m), 7.43-7.60 (3 H, m), 7.68 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例 5

5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



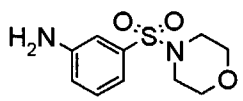
(1) 4-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン



3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (3.0 g) を THF (50 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (2.27 ml) およびモルホリン(1.24 ml) を加えた。同温度で 1.5 時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して 4-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン(3.72 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.00-3.17 (4 H, m), 3.70-3.81 (4 H, m), 7.79 (1 H, t, J=7.8 Hz), 8.04-8.10 (1 H, m), 8.45-8.52 (1 H, m), 8.55-8.60(1 H, m)

(2) 3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン

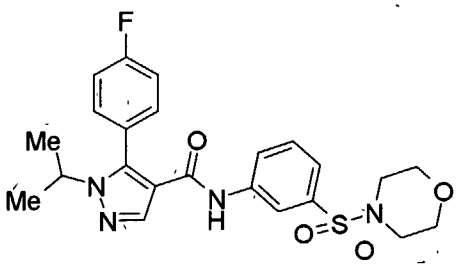


実施例 5-(1) で得られた 4-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (3.0 g) を酢酸エチル (40 ml) および THF (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、

窒素雰囲気下で10%Pd-C（0.3 g）を加えた。水素ガスを導入後、室温で24時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(2.54 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.98-3.03 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 3.93 (2 H, br), 6.85-6.90 (1 H, m), 7.02 (1 H, t, J=1.8 Hz), 7.07-7.13 (1 H, m), 7.31 (1 H, t, J=7.8 Hz)

(3) 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

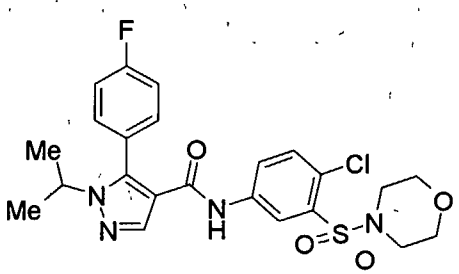


実施例 1-(2) で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.2 g）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド（0.14 ml）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（2 ml）に溶解した。この溶液を実施例5-(2) で得られた3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（0.2 g)、トリエチルアミン（0.16 ml）およびTHF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.35 g）を淡黄色結晶として得た。

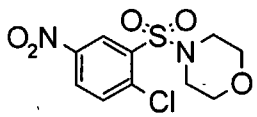
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.9 Hz), 2.90-3.05 (4 H, m), 3.67-3.80 (4 H, m), 4.25 (1 H, quint, J=6.9 Hz), 7.13 (1 H, br), 7.26-7.50 (7 H, m), 7.69 (1 H, s), 8.11 (1 H, s)

実施例 6

N-[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



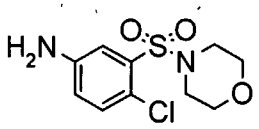
(1) 4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン



US 5436370 記載の方法で4-クロロニトロベンゼン (10 g) 、クロロスルホン酸 (18.6 ml)および塩化チオニル (4.26 ml) を用いて反応を行った。得られた残渣を精製することなく THF(30 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (2.65 ml) およびモルホリン (1.38 ml) を加えた。同温度で1時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られ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-酢酸エチル(4:1-1:1)〕および酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (1.6 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.30-3.42 (4 H, m), 3.70-3.81 (4 H, m), 7.75 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.36 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 8.89 (1 H, d, J=2.7Hz)

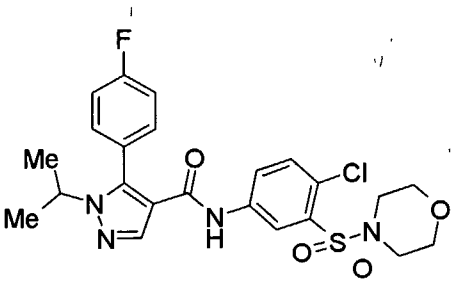
(2) 4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン



実施例 6-(1) で得られた 4-[(2-クロロ-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (1.5 g) を 90℃でエタノール (40 ml) および水(7 ml) に溶解させ、塩化カルシウム (0.27 g) および鉄 (1.37 g) を加えた。同温度で 3 時間撹拌後、セライトろ過して不溶物を除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して 4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(1.3 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.20-3.30 (4 H, m), 3.68-3.75 (4 H, m), 3.91 (2 H, br), 6.76 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.27 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (1 H, d, J=2.7 Hz)

(3) N-[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



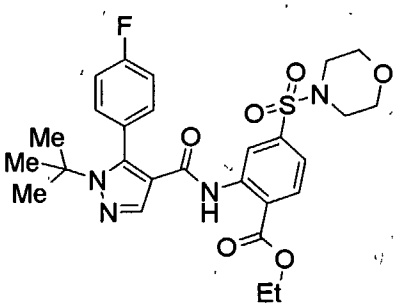
実施例 1-(2) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.11 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 6-(2)で得られた 4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.23

g)、トリエチルアミン（0.22 ml）およびTHF（5 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.33 g) を淡黄色結晶として得た。

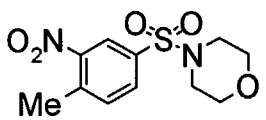
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.6 Hz), 3.20-3.30 (4 H, m), 3.68-3.80 (4 H, m), 4.26 (1 H, quint, J=6.6 Hz), 7.13 (1 H, br), 7.26-7.38(3 H, m), 7.39-7.50 (3 H, m), 7.64-7.72 (2 H, m), 8.09 (1 H, s)

実施例 7

2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル



(1) 4-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン

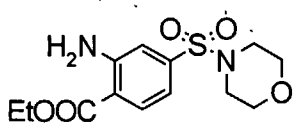


4-メチル-3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（5.2 g）をTHF（50 ml）に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン（3.7 ml）およびモルホリン(2.0 ml)を加えた。同温度で1時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すること

により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して4-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン(5.64 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.71 (3 H, s), 3.00-3.12 (4 H, m), 3.70-3.82 (4 H, m), 7.56 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 8.32 (1 H, d, J=2.1 Hz)

(2) 2-アミノ-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル

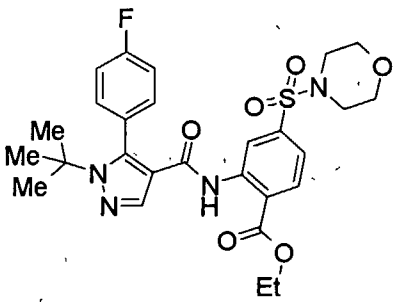


実施例7-(1)で得られた4-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン(3.0 g)をピリジン(35 ml)、水(60 ml)、2N水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)および過マンガン酸カリウム(4.97 g)の混合物中に70℃で加えた。同温で2時間撹拌後、過マンガン酸カリウム(3.5 g)を加え、更に2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、6N塩酸で酸性化して不溶物をセライトろ過して除去した。ろ液を酢酸エチルで抽出後、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣をエタノール(15 ml)に溶解した。濃硫酸(0.1 ml)を加え、4日間加熱還流した。室温まで冷却後、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。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(10 ml)に溶解し、窒素雰囲気下で10% Pd-C(100 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で3時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより2-アミノ-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル(0.59 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (3 H, t, J=6.9 Hz), 2.98-3.06 (4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 4.37 (2 H, q, J=6.9 Hz), 6.01 (2 H, br), 6.93

(1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.04 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.02 (1 H, d, J=8.1 Hz)

(3) 2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル

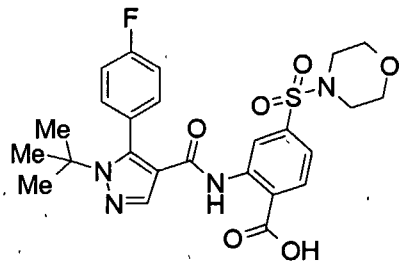


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.08 ml) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例7-(2)で得られた2-アミノ-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル (0.25 g)、トリエチルアミン (0.21 ml) およびTHF (5 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(3:1 - 2:1)〕で精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル(0.28 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.46 (9 H, s), 2.98-3.06 (4 H, m), 3.65-3.80 (4 H, m), 4.39 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.10-7.20(2 H, m), 7.30-7.42 (3 H, m), 8.03 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.95 (1 H, d, J=1.8 Hz), 11.2 (1 H, br)

実施例8

2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸

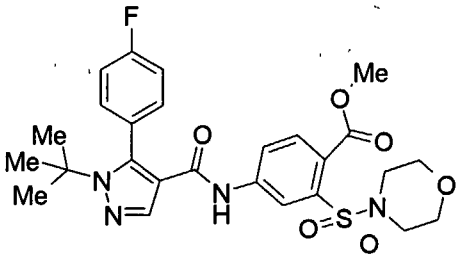


実施例 7-(3) で得られた 2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸エチル(0.18 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)、エタノール (4 ml) および THF (2 ml) の混合物を室温 で 23 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと THF の混合溶媒で希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより 2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-4-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸(0.16 g) を白色結晶として得た。

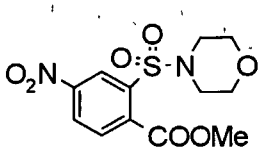
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.99-3.05 (4 H, m), 3.67-3.75 (4 H, m), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.33-7.42 (3 H, m), 8.02 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, J=8.2 Hz), 8.95 (1 H, d, J=1.5 Hz), 11.7 (1 H, br)

実施例 9

4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル



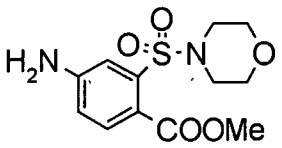
(1) 2-(モルホリン-4-イルスルホニル)-4-ニトロ安息香酸メチル



実施例 1-(3) で得られた 4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (3.0 g) をピリジン (35 ml)、水 (60 ml)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)および過マンガン酸カリウム (2.48 g) の混合物中に 90℃で加えた。同温で 2 時間撹拌後、反応液を 0℃まで冷却後、6N 塩酸で酸性化して不溶物をセライトろ過して除去した。ろ液を酢酸エチルで抽出後、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を DMF(20 ml) に溶解した。炭酸カリウム (1.57 g) およびヨウ化メチル (0.47 ml) を加え、室温で 15 時間撹拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を 2-プロパノール-ヘキサンより再結晶することにより 2-(モルホリン-4-イルスルホニル)-4-ニトロ安息香酸メチル(1.5 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.22-3.30 (4 H, m), 3.70-3.81 (4 H, m), 3.99 (3 H, s), 7.71 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.47 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 8.65(1 H, d, J=2.1 Hz)

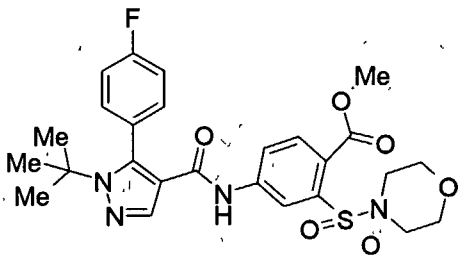
(2) 4-アミノ-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル



実施例 9-(1) で得られた 2-(モルホリン-4-イルスルホニル)-4-ニトロ安息香酸メチル (1.3 g) を酢酸エチル (25 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下で 10%Pd-C (130 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 15 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより 4-アミノ-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル(0.78 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.18-3.26 (4 H, m), 3.67-3.80 (4 H, m), 3.87 (3 H, s), 4.43 (2 H, s), 6.81 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.11 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.38 (1 H, d, J=8.1 Hz)

(3) 4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル



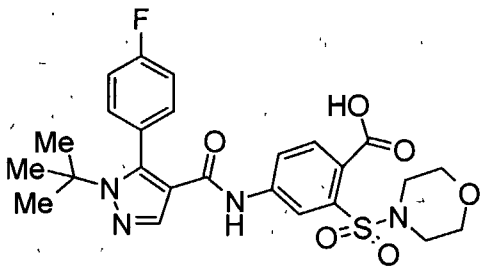
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.13 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 9-(2)で得られた 4-アミノ-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル (0.36 g)、トリエチルアミン (0.32 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥

後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル(0.52 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 3.12-3.23 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 3.88 (3 H, s), 6.81 (1 H, br), 7.26-7.41 (4 H, m), 7.50-7.56 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.10 (1 H, s)

実施例 10

4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸

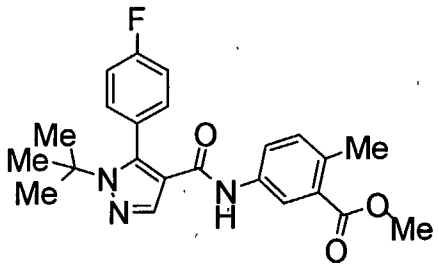


実施例 9-(3) で得られた 4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸メチル(0.2 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (4 ml) および THF (2 ml) の混合物を 50℃ で 10 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて酸性とした後、30 分撹拌した。結晶をろ取し、20%エタノール水で洗浄することにより 4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸(0.17 g) を白色結晶として得た。

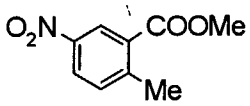
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.47 (9 H, s), 3.16-3.24 (4 H, m), 3.61-3.80 (4 H, m), 7.20-7.30 (2 H, m), 7.40-7.48 (3 H, m), 7.72 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.81 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.14 (1 H, s), 8.32 (1 H, br)

実施例 11

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸メチル



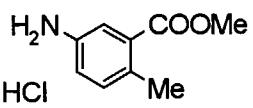
(1) 2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチル



2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (2.0g)、ヨウ化メチル (0.82 ml)、炭酸カリウム (2.29 g)およびDMF (20 ml) の混合物を室温で15時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより 2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチル(1.3 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.73 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 7.74 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.24 (1 H, dd, J=8.4, 3.0 Hz), 8.78 (1 H, d, J=3.0 Hz)

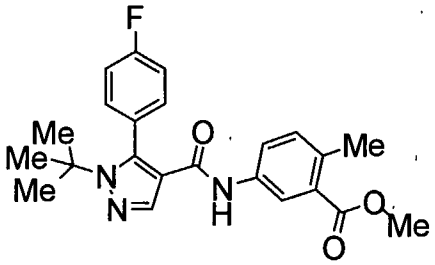
(2) 5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩



実施例 11-(1) で得られた2-メチル-5-ニトロ安息香酸メチル (1.0 g) を酢酸エチル (10 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下で10% Pd-C(100 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で18時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解させた。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30 分撹拌した後、結晶をろ取することにより5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩 (1.0 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.50 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 7.40(2 H, s), 7.74 (1 H, s)

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸メチル

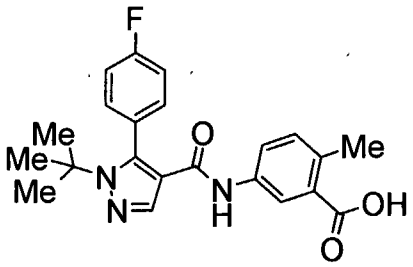


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.4 g) をTHF (4 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.17 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例11-(2)で得られた5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩 (0.32 g)、トリエチルアミン (0.64 ml) およびTHF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸メチル(0.62 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.50 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 6.66 (1 H, br), 7.09 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.39 (3 H, m), 7.44-7.53(3 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例12

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸

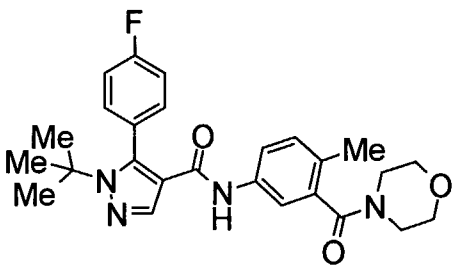


実施例 11-(3) で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸メチル(0.3 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (5 ml)の混合物を 50℃で 7 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸(0.25 g) を白色結晶として得た。

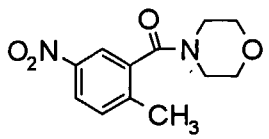
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.54 (3 H, s), 6.74 (1 H, br), 7.13 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.27-7.38 (2 H, m), 7.43-7.60 (4 H, m), 8.08(1 H, s)

実施例 13

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



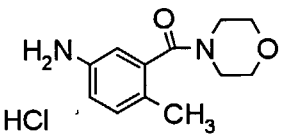
(1) 4-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)モルホリン



2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (0.5 g)、モルホリン (0.29 ml)、HOBt (0.46 g)、WSC (0.58 g)、およびDMF (5ml) を室温で3時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで抽出液を乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い4-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)モルホリン(0.58 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.44 (3 H, s), 3.25 (2 H, br), 3.62 (2 H, br), 3.70-3.90 (4 H, m), 7.42 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.07 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.16 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz)

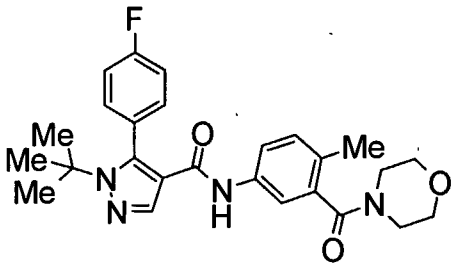
(2) 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン塩酸塩



実施例 13-(1) で得られた4-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)モルホリン (0.45 g) を酢酸エチル (5 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下で10%Pd-C (45 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で3時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解させた。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30 分撹拌した後、結晶をろ取することにより4-メチル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン塩酸塩 (0.49 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (3 H, s), 3.08-3.15 (4 H, m), 3.50-3.80 (4 H, m), 7.20 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.32 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.4 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

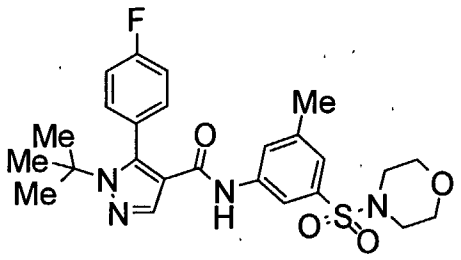


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.2 g)をTHF(3 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.09 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(2 ml)に溶解した。この溶液を実施例13-(2)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン塩酸塩(0.21 g)、トリエチルアミン(0.32 ml)およびTHF(3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチル-THFで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.27 g)を淡褐色結晶として得た。

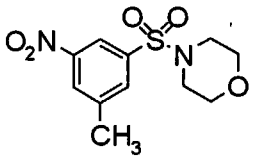
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.22 (3 H, s), 3.10-3.30(2 H, m), 3.43-3.63 (2 H, m), 3.65-3.81 (4 H, m), 6.65 (1 H, br), 6.85 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.26-7.34(2 H, m), 7.45-7.52 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例14

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



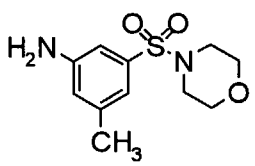
(1) 4-[(3-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン



m-ニトロトルエン (10 g) をクロロスルホン酸 (21.3 ml) 中に 120℃ で加えた。同温度で 2.5 時間撹拌後、70℃に冷却し、塩化チオニル(4.89 ml) を加え 1 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、氷中に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣を THF(100 ml) に溶解させ、氷冷下でトリエチルアミン (15.2 ml) およびモルホリン (6.99 ml) を加えた。同温度で 1 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(2:1-1:1)〕で精製し、2-プロパノール-ヘキサンで再結晶することにより 4-[(3-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (1.27 g)を橙色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (3 H, s), 3.00-3.10 (4 H, m), 3.72-3.81 (4 H, m), 7.85-7.90 (1 H, m), 8.27-8.32 (1 H, m), 8.38-8.43 (1 H, m)

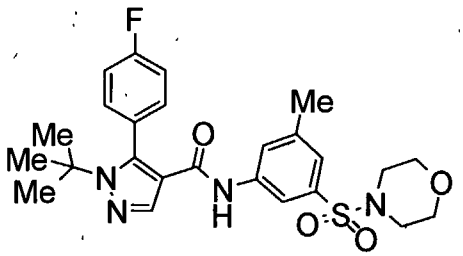
(2) 3-メチル-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン



実施例 14-(1)で得られた 4-[(3-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]モルホリン (0.6 g) と酢酸エチル (15 ml) の混合物に窒素雰囲気下で 10%Pd-C (60 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 4 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮しジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄することにより 3-メチル-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.49 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.33 (3 H, s), 2.95-3.05 (4 H, m), 3.70-3.79 (4 H, m), 3.88 (2 H, br), 6.67-6.71 (1 H, m), 6.82-6.85 (1 H, m), 6.90-6.91 (1 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3 メチル-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



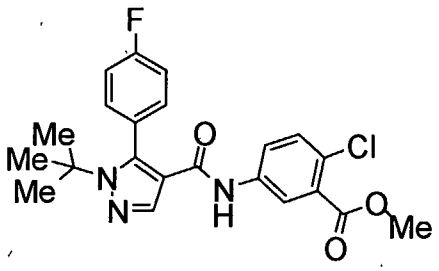
実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (3 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.09 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (2 ml) に溶解した。この溶液を実施例 14-(2)で得られた 3-メチル-5-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.21 g)、トリエチルアミン (0.21 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチル-THF で抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-5-(モルホリン-4-イル

スルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.38 g) を淡褐色結晶として得た。

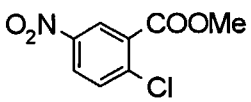
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.34 (3 H, s), 2.90-3.00 (4 H, m), 3.70-3.79 (4 H, m), 6.75 (1 H, br), 7.18-7.23 (2 H, m), 7.26-7.37 (3 H, m), 7.45-7.55 (2 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例 15

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸メチル



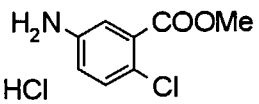
(1) 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル



2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 (3.0g)、ヨウ化メチル (1.11 ml)、炭酸カリウム (3.09 g) およびDMF (30 ml) の混合物を室温で15時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル(2.3 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.00 (3 H, s), 7.66 (1 H, d, J=9.0Hz), 8.25-8.31 (1 H, m), 8.72 (1 H, d, J=2.7 Hz)

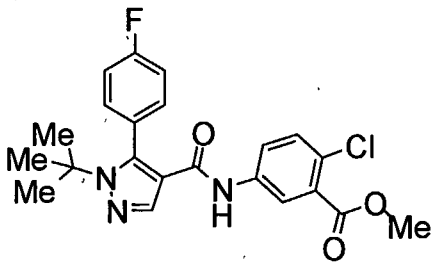
(2) 5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩



実施例 15-(1) で得られた 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチル (1.5 g) をエタノール (30 ml)、水 (5.25 ml) に 90℃で溶解させた。塩化カルシウム (0.39 g) および鉄 (1.94 g) を加え、90℃で 5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、室温で 4N 塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて 30 分撹拌した後、結晶をろ取することにより 5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (1.3 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.85 (3 H, s), 7.25 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.45-7.53 (2 H, m)

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸メチル



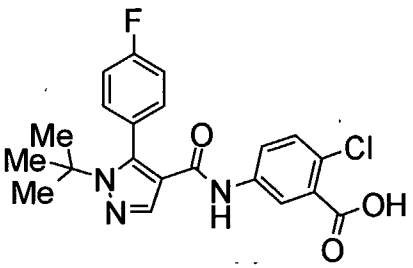
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (3 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (0.15 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 15-(2) で得られた 5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (0.27 g)、トリエチルアミン (0.48 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-

tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸メチル (0.44 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.71 (1 H, br), 7.26-7.40 (4 H, m), 7.45-7.55 (3 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例 16

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸

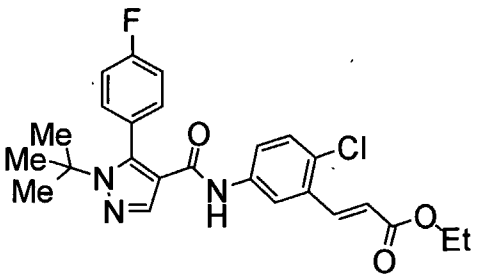


実施例 15-(3) で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸メチル (0.24 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml)、エタノール (5 ml)の混合物を室温で 11 時間撹拌した。1N 塩酸を加えて酸性とした後、30 分撹拌した。析出した結晶をろ取し、50%エタノール水で洗浄することにより 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (0.16 g) を白色結晶として得た。

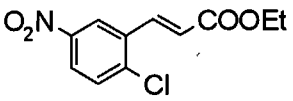
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 6.76 (1 H, br), 7.27-7.38 (3 H, m), 7.44-7.54 (3 H, m), 7.57 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1 H, s)

実施例 17

(2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸エチル



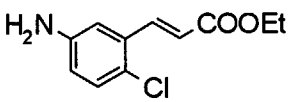
(1) (2E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)アクリル酸エチル



水素化ナトリウム (1.55 g) をジエチルホスホノ酢酸エチル (8.7 g) およびTHF (100 ml) の溶液に0℃で加えた。同温度で30分撹拌後、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド(6.0 g) のTHF (50 ml) 溶液を滴下した。反応液を1.5時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶することにより、(2E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)アクリル酸エチル(7.42 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (3 H, t, J=6.9 Hz), 4.31 (2 H, q, J=6.9 Hz), 6.58 (1 H, d, J=15.9 Hz), 7.62 (1 H, d, J=9.0 Hz), 8.05 (1 H, d, J=15.9 Hz), 8.17 (1 H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.49 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(2) (2E)-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)アクリル酸エチル

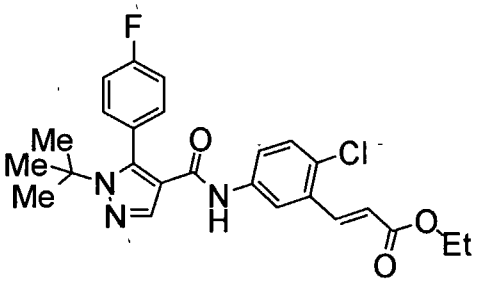


実施例 17-(1) で得られた (2E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)アクリル酸エチル (3.0 g) をエタノール (60 ml)、水(10.6 ml) に 90℃で溶解させた。塩化カルシウム (0.65 g)および鉄 (3.28 g) を加え、90℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウム

で乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄することにより(2E)-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)アクリル酸エチル (2.17 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.72 (2 H, br), 4.27 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.35 (1 H, d, J=16.2 Hz), 6.64 (1 H, dd, J=8.7, 3.0 Hz), 6.90 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1 H, d, J=16.2Hz)

(3) (2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸エチル

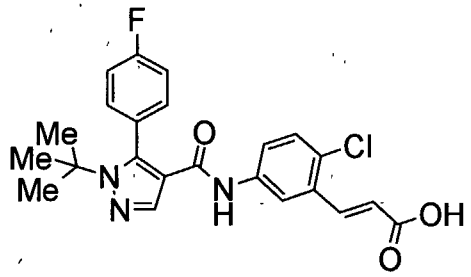


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.6 g) を THF (6 ml) に溶解させ、DMF(30 μl) およびオキザリルクロリド (0.3 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 17-(2) で得られた(2E)-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)アクリル酸エチル (0.54 g)、トリエチルアミン (0.64 ml) および THF(5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(77:23-70:30)〕で精製し、エタノール-水で再結晶することにより(2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸エチル (1.02 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 (3 H, t, J=6.9 Hz), 1.48 (9 H, s), 4.29 (2 H, q, J=6.9 Hz), 6.37 (1 H, d, J=16.2 Hz), 6.68 (1 H, br), 6.83 (1 H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.22 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.27-7.40 (2 H, m), 7.45-7.54(2 H, m), 7.68 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.98 (1 H, d, J=16.2 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例 18

(2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸

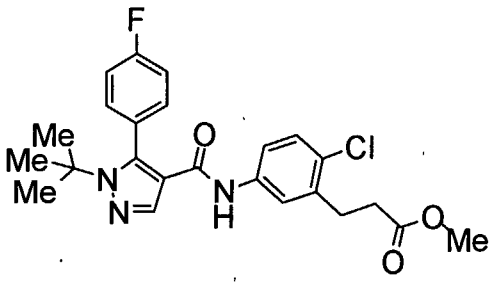


実施例 17-(3)で得られた(2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸エチル(0.15 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml)、エタノール (5 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。1N 塩酸を加えて酸性とした後、30分撹拌した。析出した結晶をろ取し、50%エタノール水で洗浄することにより (2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸(0.13 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 6.38 (1 H, d, J=15.9Hz), 6.71 (1 H, br), 6.94 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.25 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.27-7.40 (2 H, m), 7.47-7.51 (2 H, m), 7.64 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, J=15.9 Hz)

実施例 19

3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]プロパン酸メチル

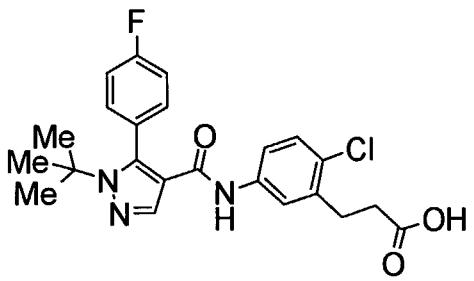


実施例17-(3)で得られた(2E)-3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]アクリル酸エチル(0.5 g) のメタノール (10 ml) 溶液に窒素雰囲気下でマグネシウム (0.13 g) を加えて15 時間撹拌した。1N 塩酸を加えて室温で30分撹拌した後、結晶をろ取し25%エタノール水で洗浄することにより3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]プロパン酸メチル(0.44 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.58 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.96 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (3 H, s), 6.87 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.11-7.20 (2 H, m), 7.21-7.40 (2 H, m), 7.43-7.52 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例20

3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]プロパン酸

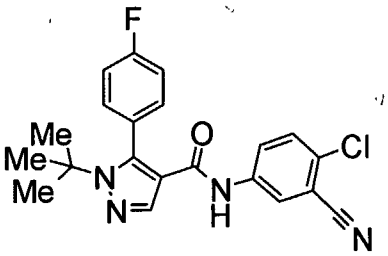


実施例 19 で得られた 3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]プロパン酸メチル (0.24 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) 、エタノール (10 ml) および THF (1 ml) の混合物を 50℃ で 3 時間撹拌した。1N 塩酸を加えて酸性とした後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロフェニル]プロパン酸(0.19 g) を淡黄色結晶として得た。

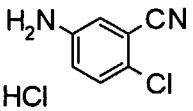
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.65 (2 H, t, J=7.2Hz), 2.97 (2 H, t, J=7.2 Hz), 6.70 (1 H, br), 6.88-6.95 (1 H, m), 7.11 (1 H, br), 7.17 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.38 (2 H, m), 7.42-7.52 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 21

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-アミノ-2-クロロベンゾニトリル塩酸塩

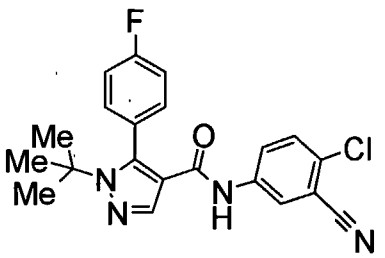


2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル (1.88 g) をエタノール (20 ml)、水 (3.5 ml) に 90℃で溶解させた。塩化カルシウム (0.57g)および鉄 (2.88 g) を加え、90℃で 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライ

トろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した後、結晶をろ取することにより5-アミノ-2-クロロベンゾニトリル塩酸塩(1.66 g)を淡褐色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.98-7.04 (1 H, m), 7.12 (1 H; d, J=2.7 Hz), 7.40 (1 H, d, J=8.7 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

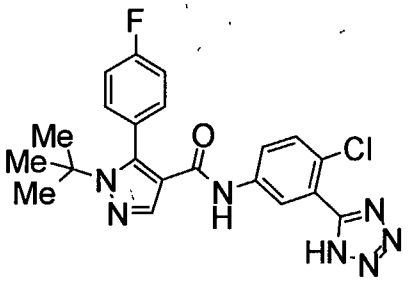


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.7 g)をTHF(7 ml)に溶解させ、DMF(30 μl)およびオキザリルクロリド(0.3 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例21-(1)で得られた5-アミノ-2-クロロベンゾニトリル塩酸塩(0.53 g)、トリエチルアミン(1.3 ml)およびTHF(5 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で22時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶することにより1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.83 g)を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 6.77 (1 H, br), 7.16 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.27-7.39 (3 H, m), 7.42-7.52 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.06 (1 H, s)

実施例 22

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

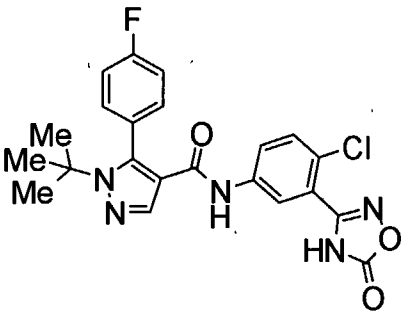


実施例 21-(2) で得られた 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.2 g)、トリメチルシリルアジド (0.14 g)、ジブチルチンオキシド (13 mg) およびトルエン (5 ml) の混合物を窒素雰囲気下で 110℃で 4 時間撹拌した。室温に冷却後、メタノールを加えて減圧濃縮した。得られた残渣を 1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1N 塩酸を用いて酸性として析出した結晶をろ取して水で洗浄することにより 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(65 mg) を白色結晶として得た。

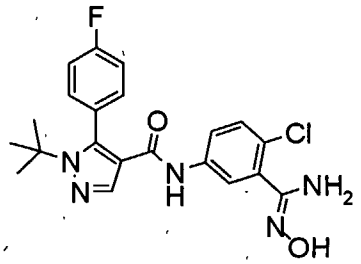
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 7.20-7.30 (2 H, m), 7.35-7.43 (2 H, m), 7.56 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1 H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.09 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.15 (1 H, s), 10.02 (1 H, s)

実施例 23

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



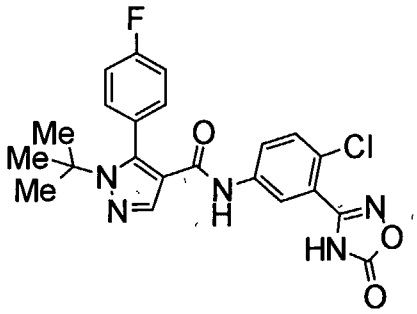
(1) N-{3-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-クロロフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.74 g) および炭酸水素ナトリウム (1.06 g) のDMSO (5 ml) 溶液を60 ℃で1 時間撹拌した。実施例21-(2) で得られた1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g) を加えて90 ℃で1 時間撹拌した。室温まで冷却後、水を加えて30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより、N-{3-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-クロロフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.58 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 5.76 (2 H, s), 7.20-7.29 (2 H, m), 7.31 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.44 (2 H, m), 7.60 (1 H, dd, J=8.4, 3.0 Hz), 7.65 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.10 (1 H, s), 9.41 (1 H, s), 9.81 (1 H, s)

(2) 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

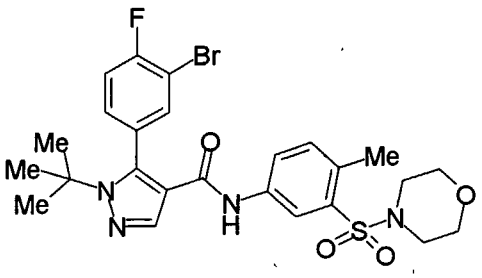


実施例 23-(1) で得られた N-{3-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-クロロフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.2 g)、CDI (87 mg)、および THF (6 ml) の混合物を室温で 14 時間撹拌した。DBU (80 μl) を室温で加えて 4 時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄することにより 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.19 g) を淡褐色結晶として得た。

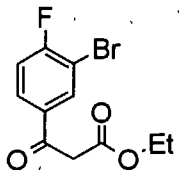
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 7.19-7.30 (2 H, m), 7.31-7.45 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.14 (1 H, s), 10.03 (1 H, s)

実施例 24

5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



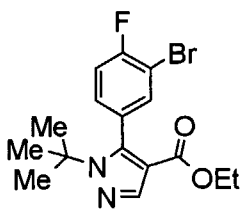
(1) 3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル



3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (5.32 g)、CDI (4.73 g)、およびTHF (50 ml) の混合物を室温で1 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム(4.55 g) および塩化マグネシウム (2.54 g) を加え、加熱還流下で2 時間撹拌した。室温まで冷却後、6N 塩酸 (15 ml) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、得られ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-酢酸エチル(90:10-85:15)〕で精製することにより3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4.59 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (5/2 H, t, J=7.2 Hz), 1.34 (1/2 H, t, J=7.2 Hz), 3.95 (5/3 H, s), 4.17-4.32 (2 H, m), 5.61 (1/3 H, s), 7.12-7.28(1 H, m), 7.65-7.74 (1/6 H, m), 7.86-7.94 (5/6 H, m), 8.00 (1/6 H, dd, J=6.6, 2.4 Hz), 8.19 (5/6 H, dd, J=6.6, 2.2 Hz)

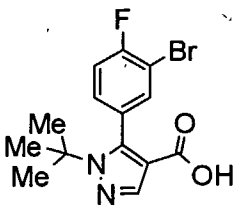
(2) 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 24-(1) で得られた 3-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (4.5 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.27 ml) のトルエン (45 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (45 ml) に溶解し、トリエチルアミン(2.39 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (1.94 g) を加えた。80℃で 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル (90:10-85:15)〕で精製することにより 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.45 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.46 (9 H, s), 4.00-4.12 (2 H, m), 7.13-7.28 (3 H, m), 7.51 (1 H, dd, J=6.6, 2.4 Hz), 7.92 (1 H, s)

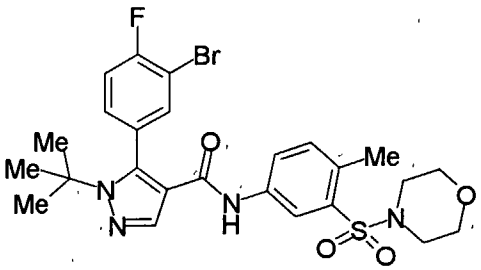
(3) 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 24-(2) で得られた 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合物を 45℃ で 15 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸を加え、室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.82 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 7.13-7.27 (2 H, m), 7.51 (1 H, dd, J=6.6, 2.4 Hz), 7.96 (1 H, s)

(4) 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

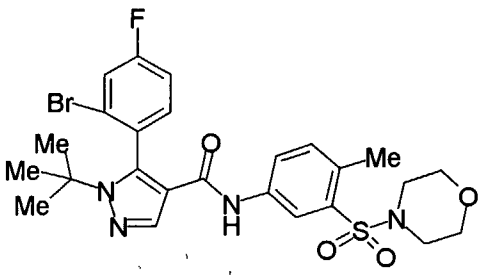


実施例 24-(3) で得られた 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.5 g) を THF(15 ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (0.5 ml) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (1.18 g)、トリエチルアミン(1.84 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチル-THF で抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2.46 g) を白色結晶として得た。

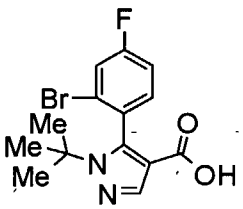
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.10-3.18(4 H, m), 3.69-3.76 (4 H, m), 6.93 (1 H, br), 7.22 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1 H, t, J=8.4 Hz), 7.39-7.44 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=6.3, 2.1 Hz), 7.99 (1 H, s)

実施例 25

5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

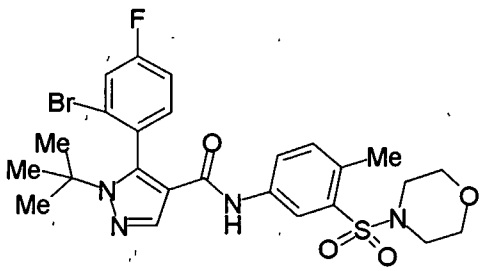


2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (7.0 g)、CDI (6.22 g)、およびTHF (70 ml) の混合物を室温で2 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム(5.98 g) および塩化マグネシウム (3.35 g) を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。室温まで冷却後、6 N塩酸 (17 ml) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(92:8-87:13)〕で精製し、得られた褐色油状物をトルエン(30 ml) に溶解させた。N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.62ml)を加え、窒素雰囲気下で13時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.7 ml) およびtert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (1.38 g) を加えた。80℃で5時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をトルエン(25 ml) に溶解しp-トルエンスルホン酸 (210 mg) を加え、100 ℃で1 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られ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-酢酸エチル(88:12- 83:17)〕で精製し、得られた残渣をエタノール（30 ml）に溶解させた。1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、45℃ で8 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を水に溶解させジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1N 塩酸を加え、1.5 時間撹拌後結晶をろ取して水で洗浄することにより 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.13 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 7.11 (1 H, dt, J=8.4, 2.7 Hz), 7.26 (1 H, dd, J=8.4, 5.7 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=5.7, 2.7Hz), 8.01 (1 H, s)

(2) 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



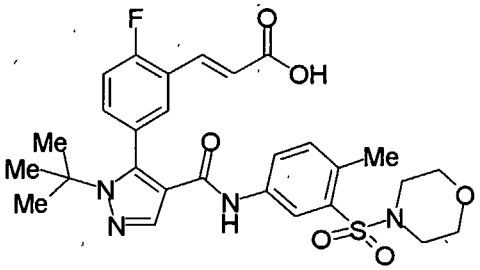
実施例 25-(1) で得られた 5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.5 g) を THF(15 ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (0.5 ml) を室温で滴下した。同温度で1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (1.18 g)、トリエチルアミン(1.84 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 5 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶する

ことにより、5-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2.38 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (9 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.09-3.20(4 H, m), 3.67-3.75 (4 H, m), 7.16 (1 H, br), 7.18-7.30 (2 H, m), 7.44 (1 H, dd, J=8.4, 5.7 Hz), 7.52 (1 H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 7.60-7.70 (2 H, m), 8.03 (1 H, s)

実施例 26

(2E)-3-{5-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}アクリル酸



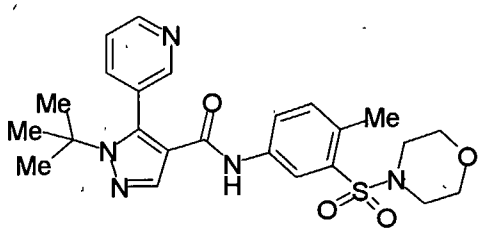
実施例 24-(4) で得られた 5-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.83 g)、アクリル酸エチル (0.68 ml)、トリエチルアミン (0.66 ml)、トリフェニルホスフィン (0.33g)、酢酸パラジウム(0.14 g) の DMF (20 ml) 溶液を窒素雰囲気下、100℃ で終夜撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(30 ml) に溶解させ、1N 水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて 40℃で 4 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、1N 塩酸を加え酢酸エチル-THF で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られ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：クロロホルム-メタノール(95:5-90:10)〕で精製し、

酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することりにより(2E)-3-{5-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-2-フルオロフェニル}アクリル酸(0.34 g) を白色結晶として得た。

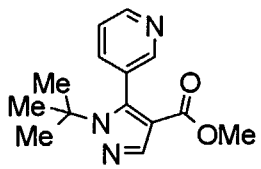
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.07-3.16(4 H, m), 3.65-3.75 (4 H, m), 6.55 (1 H, d, J=16.2 Hz), 7.14-7.30 (2 H, m), 7.38-7.45 (1 H, m), 7.59 (1 H, dd, J=6.9, 2.1 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.71-7.76 (1 H, m), 7.79 (1 H, d, J=16.2 Hz), 8.11 (1 H, s), 8.16 (1 H, br)

実施例 27

1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル

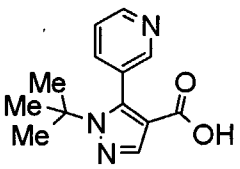


3-オキソ-3-(ピリジン-3-イル)プロパン酸メチル (2.56 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.09 ml) のトルエン(30 ml) 溶液を窒素雰囲気下で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.19 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(1.78 g) を加えた。80℃で1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで

乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(80:20- 75:25)〕で精製しヘキサンで洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(2.06 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 3.61 (3 H, s), 7.35-7.41(1 H, m), 7.60-7.67 (1 H, m), 7.95 (1 H, s), 8.53-8.56 (1 H, m), 8.66-8.71 (1 H, m)

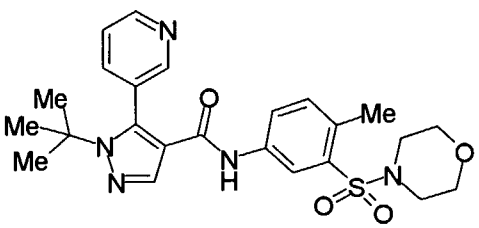
(2) 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 27-(1) で得られた 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (1.8 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合物を 45℃ で 4 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸を加え、室温で 30 分撹拌した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.29 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 7.38 (1 H, dd, J=8.1, 5.1 Hz), 7.68 (1 H, dt, J=8.1, 1.8 Hz), 8.00 (1 H, s), 8.56 (1 H, d, J=1.8 Hz), 8.60-8.68 (1 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

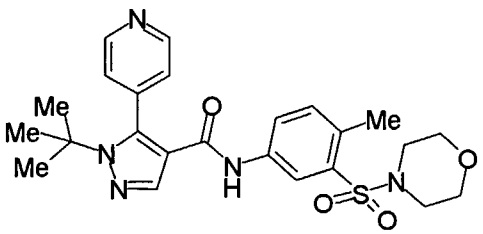


実施例 27-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (92 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.22 g)、トリエチルアミン (0.16 ml) および THF (3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.21 g) を白色結晶として得た。

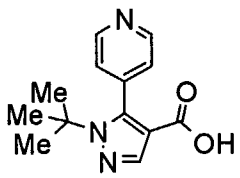
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.10-3.20(4 H, m), 3.67-3.74 (2 H, m), 6.96 (1 H, br), 7.20 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.48-7.55 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.59 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J=8.4Hz), 8.70 (1 H, br), 8.82 (1 H, br)

実施例 28

1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



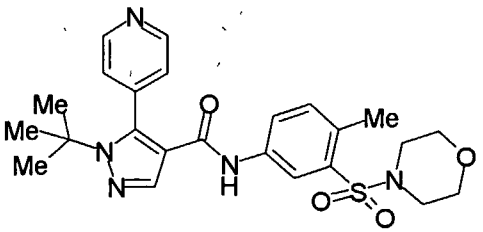
(1) 1-tert-ブチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



3-オキソ-3-(ピリジン-4-イル)プロパン酸エチル (2.88 g) とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.35 ml) のトルエン(30 ml) 溶液を窒素雰囲気下で3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.46 ml) およびtert-ブチルヒドラジン塩酸塩(2.0 g) を加えた。80℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(83:17-77:23)〕で精製した。得られた結晶(2.51 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml) 及びエタノール (40 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応液に1N 塩酸を加え、室温で30 分撹拌した後結晶をろ取し水で洗浄することにより1-tert-ブチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.35 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 7.25-7.32 (2 H, m), 7.96 (1 H, s), 8.64-8.69 (2 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



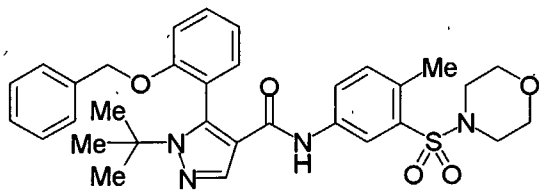
実施例 28-(1) で得られた1-tert-ブチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (92 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.22 g)、トリエチルアミン (0.16 ml) およびTHF (3ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N

塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.38 g)を白色結晶として得た。

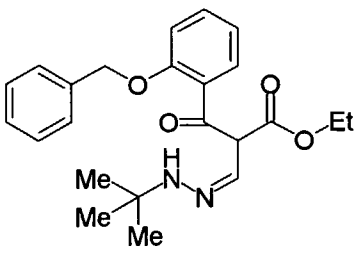
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.10-3.18(4 H, m), 3.66-3.75 (4 H, m), 7.02 (1 H, br), 7.19 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.43 (2 H, m), 7.50 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.68 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.97 (1 H, s), 8.78-8.83 (2 H, m)

実施例 29

5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(tert-ブチルヒドラゾノ)メチル]-3-オキソプロパン酸エチル

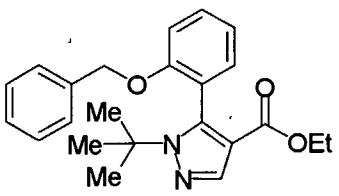


文献 (J. Heterocycl. Chem. 1980, 17, 593.) 記載の 3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル (13.4g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5.97 ml) をトルエン (134 ml) と混合し6時間加熱還流した。この混合物にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.2 ml) を追加しさらに2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣

をエタノール（134 ml）で希釈し、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(5.59 g) およびトリエチルアミン（6.56 ml）を加えた。この混合物を80℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(100:0-80:20)〕で精製することにより3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(tert-ブチルヒドラゾノ)メチル]-3-オキソプロパン酸エチル(8.4 g) を淡黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.90 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.15 (9 H, s), 3.91 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.01 (1 H, s), 5.05 (2 H, s), 6.83-6.93 (1 H, m), 6.93-7.07 (1 H, m), 7.20-7.43 (6 H, m), 8.15-8.25 (1 H, m), 11.65 (1 H, d, J=11.3 Hz).

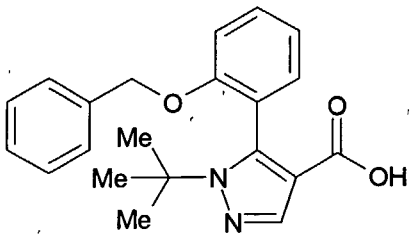
(2) 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 29-(1) で得られた3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-[(tert-ブチルヒドラゾノ)メチル]-3-オキソプロパン酸エチル（7.3g）をトルエン（73 ml）に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物（342 mg）を加えて40分加熱還流した。反応液を冷却後飽和炭酸ナトリウム水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(100:0 - 50:50)〕で精製することにより5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(5.9 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (9 H, s), 4.01 (2 H, q, J=7.0 Hz), 5.06 (2 H, s), 6.94-7.44 (9 H, m), 7.99 (1 H, s).

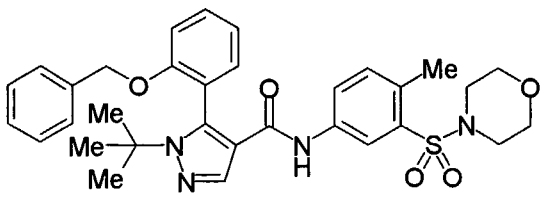
(3) 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 29-(2) で得られた 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (5.7 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (28 ml)、メタノール (28 ml) 及び THF (28 ml) の混合物を室温で終夜撹拌後、70℃ で 4 時間撹拌した。反応液を飽和硫酸水素カリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (4.4 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (9 H, s), 5.05 (2 H, s), 6.93-7.06(2 H, m), 7.13-7.30 (7 H, m), 7.35-7.43 (1 H, m), 8.01 (1 H, s).

(4) 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



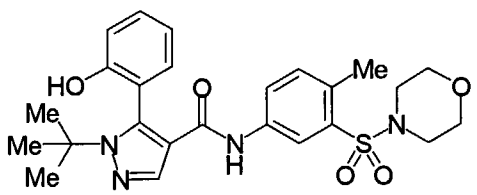
実施例 29-(3) で得られた 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.0 g) を THF(20 ml) に溶解させ、DMF

(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.32 ml) を室温で滴下した。同温度で2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.769 g)、トリエチルアミン(0.56 ml) および THF (20 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層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た。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(100:0 - 50:50)〕で精製することにより 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.02 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.56 (9 H, s), 2.51 (3 H, s), 2.99-3.13(4 H, m), 3.63-3.77 (4 H, m), 5.15 (2 H, s), 6.87 (1 H, s), 7.07-7.23 (8 H, m), 7.33-7.47 (2 H, m), 7.60 (1 H, t, J=1.1 Hz), 8.16 (1 H, s).

実施例 30

1-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



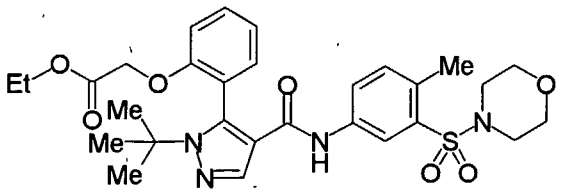
実施例 29 -(4) で得られた 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.40 g) を THF (56 ml) に溶解させ、10% Pd-C (0.07 g) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 7 時間撹拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮することにより 1-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メ

チル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.22 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.52 (3 H, s), 3.08-3.13(4 H, m), 3.67-3.74 (4 H, m), 7.08-7.19 (3 H, m), 7.21-7.33 (3 H, m), 7.39 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.47-7.57 (2 H, m), 8.09 (1 H, s).

実施例 31

{2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル



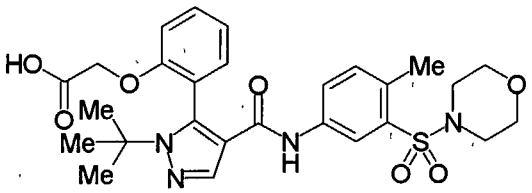
実施例 30 で得られた 1-tert-ブチル-5-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(972 mg) を DMF (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (579 mg) およびブロモ酢酸エチル (259 μl) を加え 50℃で 15 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と混合し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(100:0 - 0:100)〕で精製することにより{2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル(1020 mg) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.54 (9 H, m), 2.49-2.54 (3 H, m), 3.07-3.16 (4 H, m), 3.66-3.75 (4 H, m), 4.19 (2 H, qd, J=7.1, 1.8 Hz), 4.66 (1 H, d, J=18.0 Hz), 4.78 (1 H, d, J=18.0 Hz), 6.92 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.10-7.18 (2 H, m, J=7.2, 7.2 Hz),

7.31 (1 H, s), 7.35 (1 H, dd, J=7.5, 1.7 Hz), 7.47 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.51-7.60 (2 H, m), 8.10 (1 H, s).

実施例 32

{2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸

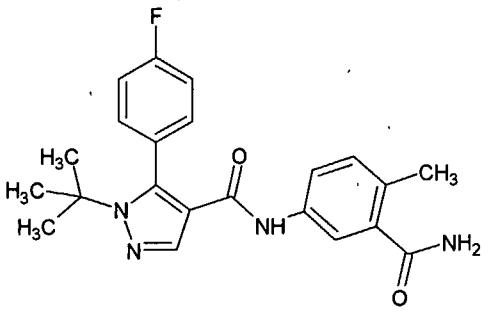


実施例 31 で得られた{2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル(830 mg)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.2 ml)、メタノール (8.2 ml) 及び THF (8.2 ml) の混合物を室温で7時間撹拌した。反応液を飽和硫酸水素カリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより{2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸(310 mg) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.15-3.32(4 H, m), 3.77 (4 H, t, J=4.7 Hz), 4.65-4.89 (2 H, m), 6.89 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.04-7.14 (1 H, m), 7.17-7.33 (3 H, m), 7.39-7.51 (3 H, m), 7.79 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.02 (1 H, s).

実施例 33

N-[3-(アミノカルボニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

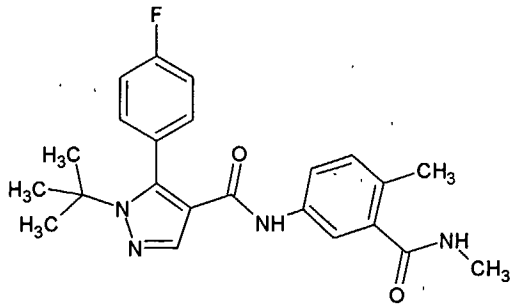


実施例12で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸（119mg）をTHF（1.50 ml）に溶解させ、DMF（10μl）およびオキザリルクロリド（31.4 μl）を氷冷下で滴下した。室温で２時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(1.50 ml）に溶解した。この溶液の500 μlを、25%アンモニア水溶液（2.0 ml） に滴下し、室温で終夜撹拌後、水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。残留物を逆相分取HPLC（Gilson社UniPointシステム，YMCODSカラム 30 x 75 mm）に付し、0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル－水（10：90～100：0，v/v）で溶出する画分を減圧濃縮して、N-[3-(アミノカルボニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（25.4mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.39 (3 H, s), 6.74 (1 H, s), 6.81 (1 H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 7.05 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.24-7.35 (2 H, m), 7.43-7.52 (2 H, m), 7.55 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例34

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

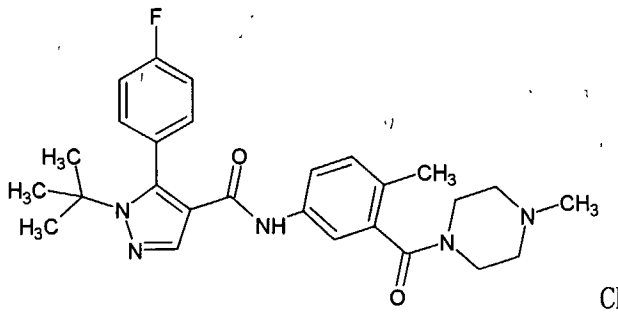


実施例33と同様の反応を、アンモニア水溶液の代わりに40%メチルアミン水溶液（2.0 ml）を用いて行い1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（8.3mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.35 (3 H, s), 2.95 (3 H, d, J=4.9 Hz), 6.61-6.70 (2 H, m), 7.03 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.27-7.35 (2 H, m), 7.43-7.52 (2 H, m), 7.57 (1 H, d, J=2.5 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例35

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



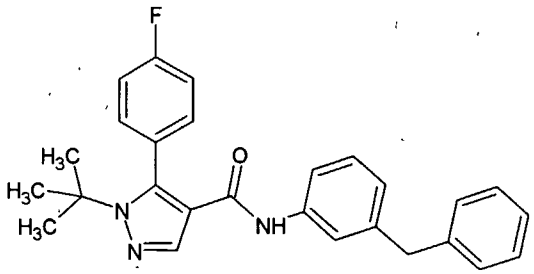
CF_3COOH

実施例33と同様の反応を、アンモニア水溶液の代わりに1-メチルピペラジン（12.0 mg）とトリエチルアミン（16.7μl）のTHF（1.0 ml）溶液を用いて行い1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（53.6mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.20 (3 H, s), 2.83-3.09 (2 H, m), 2.89 (3 H, s), 3.23-3.78 (6 H, m), 6.73-6.86 (1 H, m), 7.07(1 H, d, J=8.3 Hz), 7.29-7.40 (2 H, m), 7.43-7.58 (2 H, m), 7.86-7.99 (1 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 36

N-(3-ベンジルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

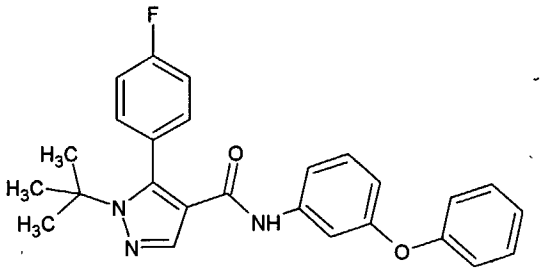


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (78.7 mg) を THF (1.25ml) に溶解させ、DMF (10μl) およびオキザリルクロリド (31.4 μl) を氷冷下で滴下した。室温で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(1.20 ml) に溶解した。この溶液の 400 μl に、3-ベンジルアニリン (27.5 mg) を添加し、室温で 2 時間撹拌後、水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を水、1N 塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC (Gilson 社 UniPoint システム, YMCODS カラム 30 x 75 mm) に付し、0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル－水 (10：90～100：0, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して、N-(3-ベンジルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (34.2mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 3.87 (2 H, s), 6.64 (1 H, s), 6.85 (1 H, d, J=7.7 Hz), 6.91-7.00 (2 H, m), 7.07-7.32 (7 H, m), 7.40-7.49 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 37

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

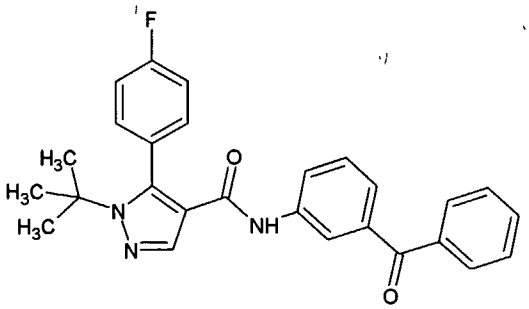


実施例 36 と同様の反応を、3-ベンジルアニリンの代わりに 3-フェノキシアニリン (27.8 mg) を用いて行い 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(3-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (31.1mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 6.61-6.72 (2 H, m), 6.77-6.87 (2 H, m), 6.94-7.00 (2 H, m), 7.07-7.18 (2 H, m), 7.20-7.37 (3 H, m), 7.42-7.51 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 38

N-(3-ベンゾイルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

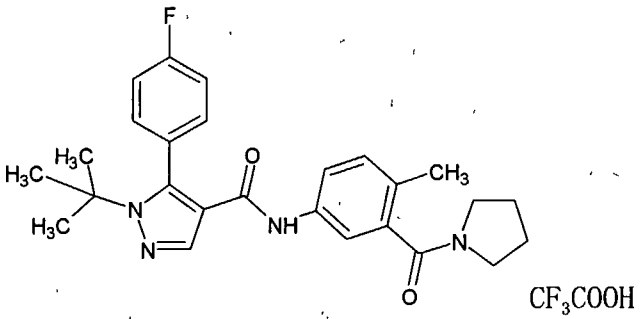


実施例 36 と同様の反応を、3-ベンジルアニリンの代わりに 3-アミノベンゾフェノン (29.6 mg) を用いて行い N-(3-ベンゾイルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (25.9mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 6.87 (1 H, s), 7.22-7.37 (3 H, m), 7.41-7.52 (5 H, m), 7.55-7.64 (2 H, m), 7.71-7.78 (2 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例 39

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



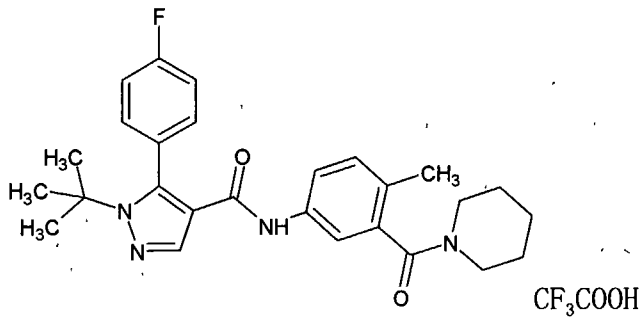
実施例 12 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸(475 mg) を THF (6.0 ml) に溶解させ、DMF (10μl) およびオキザリルクロリド (126 μl) を氷冷下で滴下した。室温で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(5.0 ml) に溶解した。この溶液の 400 μl を 48 穴 FlexChem リアクター (Robins 社) 中の、ピロリジン (12.5 μl)、トリエチルアミン(20.9 μl) およびジクロロメタン(180 μl) の溶液に滴下した。反応液を室温で 2 時間振盪後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC (Gilson 社 UniPoint システム, YMCODS カラム 30 x 75 mm) に付し、0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル－水 (10 : 90～100 : 0, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (21.0mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.73-2.06 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 3.15 (2 H, t, J=6.7 Hz), 3.63 (2 H, t, J=6.7 Hz), 6.68-6.82

(2 H, m), 7.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.27-7.34 (2 H, m), 7.42-7.53 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 40

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

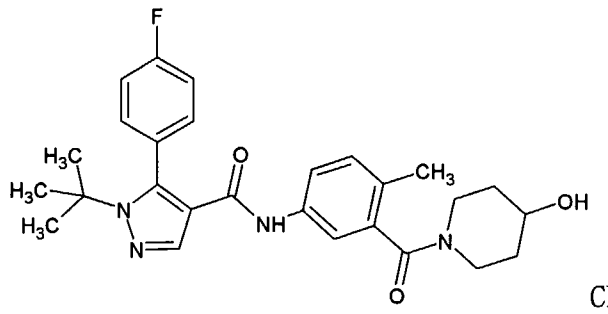
実施例 39 と同様の反応を、ピロリジンの代わりにピペリジン (14.9μl) を用いて行い 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (22.0mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 99 % (保持時間 2.02 分)

MS (ESI+, m/e) 463 (M+1)

実施例 41

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

実施例 39 と同様の反応を、ピロリジンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジン (15.2 mg) を用いて行い 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-

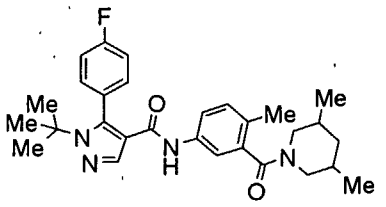
ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（33.6mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 98%（保持時間 1.74 分）

MS（ESI+, m/e）479（M+1）

実施例 42

1-tert-ブチル-N-{3-[(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

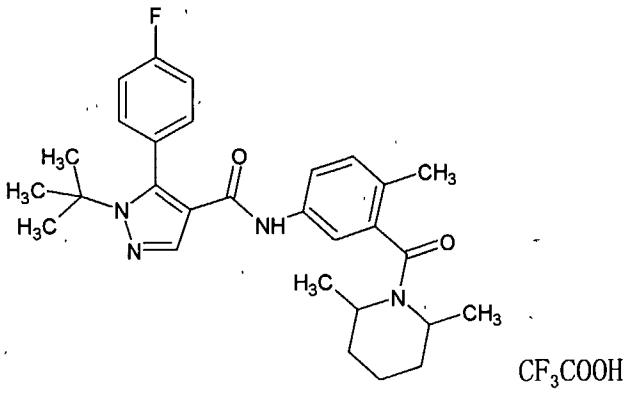
実施例 39 と同様の反応を、ピロリジンの代わりに 3,5-ジメチルピペリジン（19.9 μl）を用いて行い 1-tert-ブチル-N-{3-[(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（17.5mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 97%（保持時間 2.16 分）

MS（ESI+, m/e）491（M+1）

実施例 43

1-tert-ブチル-N-{3-[(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



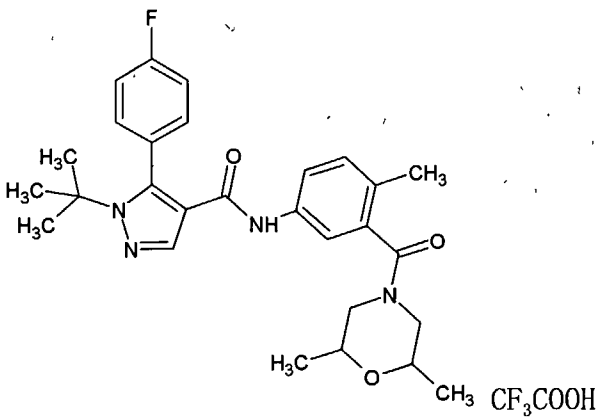
実施例39と同様の反応を、ピロリジンの代わりに2,6-ジメチルピペリジン（20.2 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{3-[(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（22.2mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 95%（保持時間 2.13 分）

MS（ESI+, m/e）491（M+1）

実施例44

1-tert-ブチル-N-{3-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

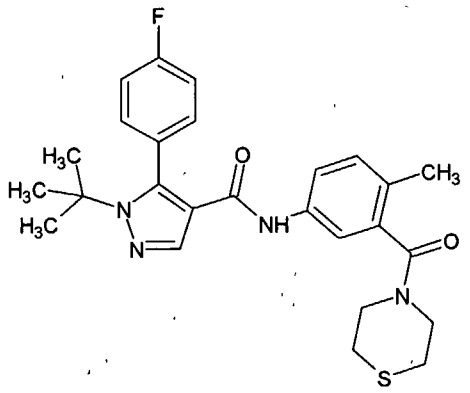


実施例39と同様の反応を、ピロリジンの代わりに2,6-ジメチルモルホリン（18.5 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{3-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（13.9mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.25 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.37-1.53 (9 H, m), 2.13-2.28 (3 H, m), 2.43-2.57 (1 H, m), 2.65-2.77 (1 H, m), 3.11-3.27 (1 H, m), 3.35-3.70 (2 H, m), 4.48-4.68 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.83-6.99 (1 H, m), 7.00-7.14 (2 H, m), 7.20-7.37 (2 H, m), 7.42-7.56 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 45

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

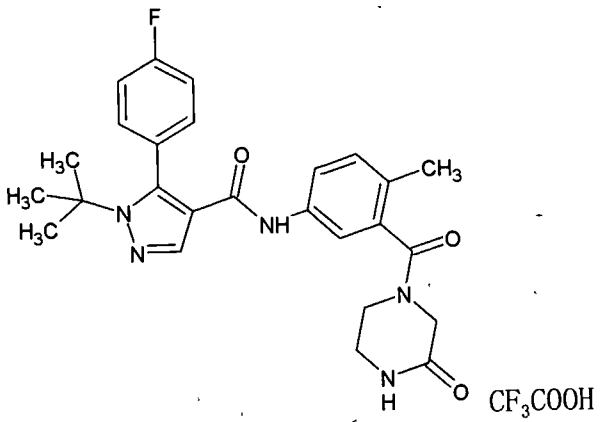
実施例 39 と同様の反応を、ピロリジンの代わりにチオモルホリン（15.1 μl）を用いて行い 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（18.5mg）を得た。

HPLC (220 nm) 純度 98% (保持時間 1.98 分)

MS (ESI+, m/e) 481 (M+1)

実施例 46

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(3-オキソピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



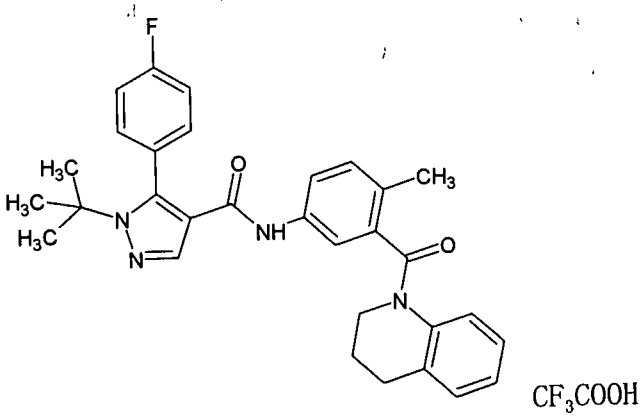
実施例39と同様の反応を、ピロリジンの代わりに2-ピペラジノン（15.0 mg）を用いて行い1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(3-オキソピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（16.0mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 98%（保持時間 1.69 分）

MS（ESI+, m/e）478（M+1）

実施例47

1-tert-ブチル-N-[3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)-4-メチルフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



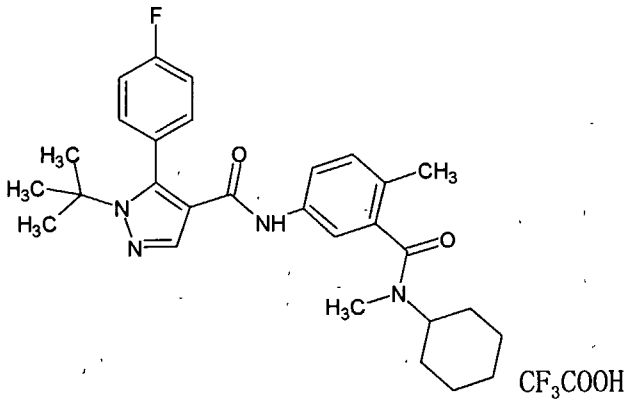
実施例39と同様の反応を、ピロリジンの代わりに1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（18.8 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-[3-(3,4-ジヒドロキノリ

ン-1(2H)-イルカルボニル)-4-メチルフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（24.4mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 1.91 - 2.05 (2 H, m), 2.13 (3 H, s), 2.84 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.57-4.03 (2 H, m), 6.59 (1 H, s), 6.73-7.35 (8 H, m), 7.37-7.60 (2 H, m), 7.98-8.18 (1 H, m)

実施例48

1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

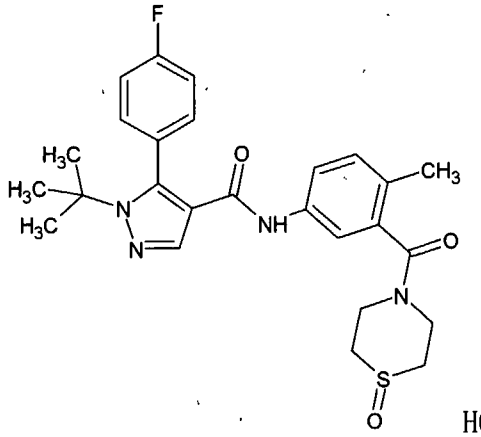
実施例39と同様の反応を、ピロリジンの代わりにN-メチルシクロヘキシルアミン（19.6 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（25.8mg）を得た。

HPLC (220 nm) 純度 98% (保持時間 2.14 分)

MS (ESI+, m/e) 491 (M+1)

実施例49

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(1-オキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩



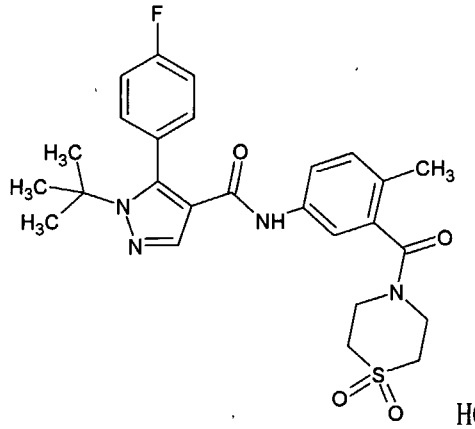
HCOOH

実施例45で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（29.7mg）のジクロロメタン（500 μl）溶液にm-クロロ過安息香酸（8.6 mg）を添加して氷冷下で2時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄しGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を逆相分取HPLC（Gilson社UniPointシステム，YMC ODSカラム30 x 75 mm）に付し、0.1 % 蟻酸含有アセトニトリル－水（10：90～100：0，v/v）で溶出する画分を減圧濃縮して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(1-オキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩（15.8mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.21 (3 H, s), 2.58-3.03 (4 H, m), 3.36-3.53 (1 H, m), 3.75-4.09 (2 H, m), 4.44-4.83 (1 H, m), 6.39-6.56 (1 H, m), 6.73 (1 H, s), 7.06 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.21-7.38 (2 H, m), 7.42-7.54 (2 H, m), 7.53-7.65 (1 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例50

1-tert-ブチル-N-{3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩

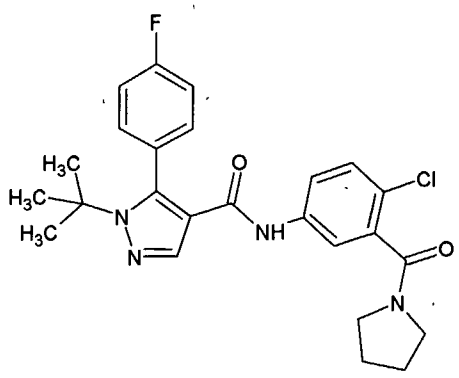


実施例45で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（29.7mg）のジクロロメタン（500 μl）溶液にm-クロロ過安息香酸（19.0 mg）を添加して室温で終夜撹拌した後、さらにm-クロロ過安息香酸（6.0 mg）を添加して同温度で終夜撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄しGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を逆相分取HPLC（Gilson社UniPointシステム，YMC ODSカラム30 x 75 mm）に付し、0.1 %蟻酸含有アセトニトリル－水（10：90～100：0，v/v）で溶出する画分を減圧濃縮して、1-tert-ブチル-N-{3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩（25.9mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.21 (3 H, s), 2.75-3.20 (4 H, m), 3.65-3.79 (2 H, m), 3.88-4.14 (1 H, m), 4.35-4.63 (1 H, m), 6.66 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.74 (1 H, s), 7.08 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.22-7.37 (2 H, m), 7.41-7.56 (3 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例51

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



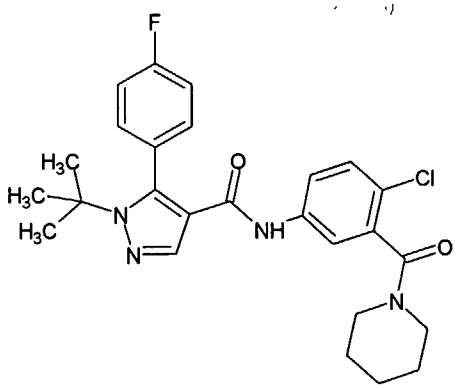
実施例 39 と同様の反応を、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸の代わりに実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (500mg) を用いて行い 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (12.1mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 99% (保持時間 1.98 分)

MS (ESI+, m/e) 469 (M+1)

実施例 52

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



実施例 51 と同様の反応を、ピロリジンの代わりにピペリジン (14.9 μl) を用いて行い 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)

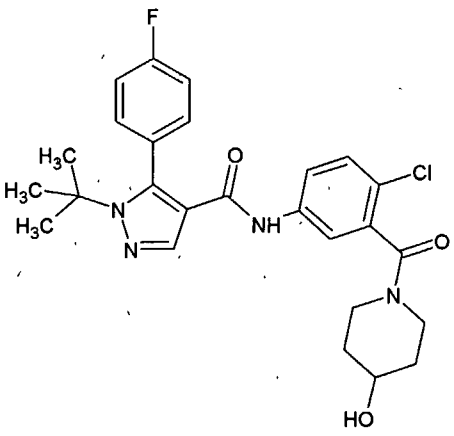
フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（23.0mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 97%（保持時間 2.07 分）

MS（ESI+, m/e）483（M+1）

実施例 53

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

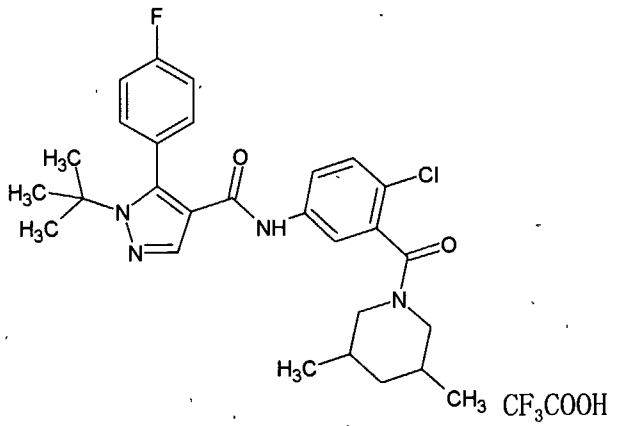
実施例 51 と同様の反応を、ピロリジンの代わりに 4-ヒドロキシピペリジン（15.2 mg）を用いて行い 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（27.4mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 98%（保持時間 1.77 分）

MS（ESI+, m/e）499（M+1）

実施例 54

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



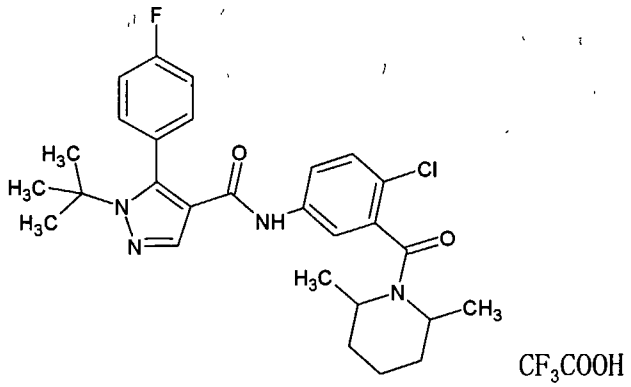
実施例51と同様の反応を、ピロリジンの代わりに3,5-ジメチルピペリジン（19.9 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（21.4mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度96%（保持時間2.21分）

MS（ESI+, m/e）511（M+1）

実施例55

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



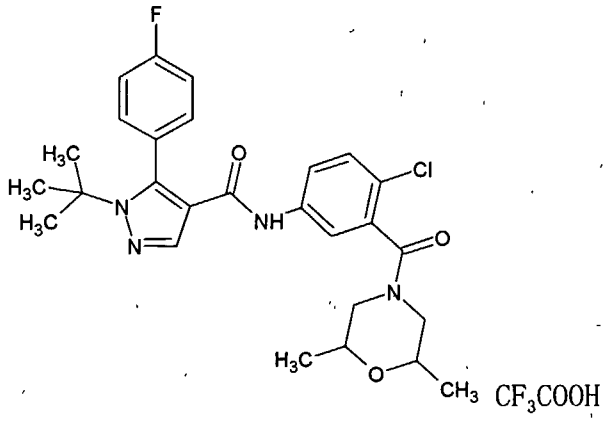
実施例51と同様の反応を、ピロリジンの代わりに2,6-ジメチルピペリジン（20.2 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（22.7mg）を得た。

HPLC (220 nm) 純度 98% (保持時間 2.19 分)

MS (ESI+, m/e) 511 (M+1)

実施例 56

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

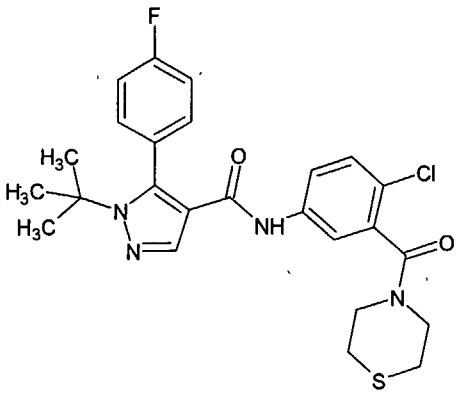


実施例 51 と同様の反応を、ピロリジンの代わりに 2,6-ジメチルモルホリン (18.5 μl) を用いて行い 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (15.8mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.25 (3 H, dd, J=6.2, 3.1 Hz), 1.46 (9 H, s), 2.43-2.59 (1 H, m), 2.64-2.91 (1 H, m), 3.08-3.18 (1 H, m), 3.40- 3.75(2 H, m), 4.47-4.66 (1 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.95-7.09 (1 H, m), 7.16-7.35 (4 H, m), 7.39-7.52 (2 H, m), 8.05 (1 H, d, J=2.6Hz)

実施例 57

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



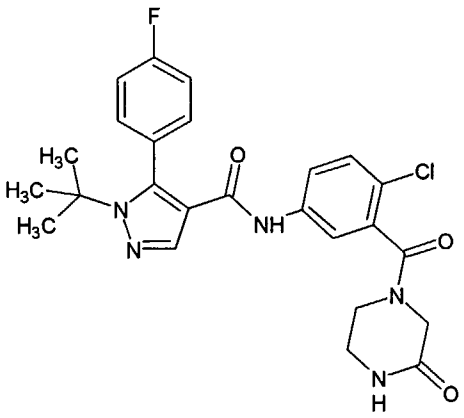
CF_3COOH

実施例51と同様の反応を、ピロリジンの代わりにチオモルホリン（15.1 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（24.9mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.41-2.81 (4 H, m), 3.35-3.60 (2 H, m), 3.93-4.14 (2 H, m), 6.92-6.99 (2 H, m), 7.18-7.34 (3 H, m), 7.42-7.54 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例58

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(3-オキソピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

実施例51と同様の反応を、ピロリジンの代わりに2-ピペラジノン（15.1 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(3-オキソピペラジン-1-

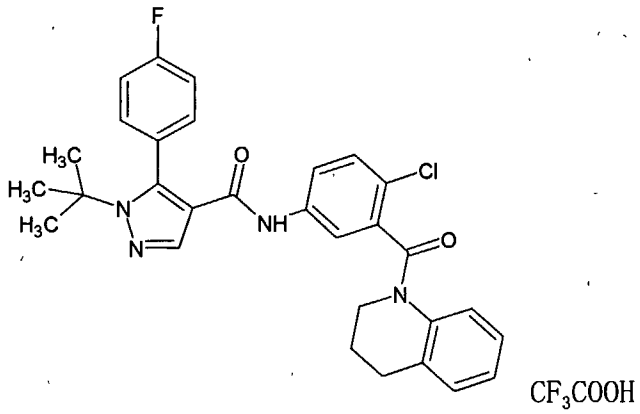
イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (27.5mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 98% (保持時間 1.74 分)

MS (ESI+, m/e) 498 (M+1)

実施例 59

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

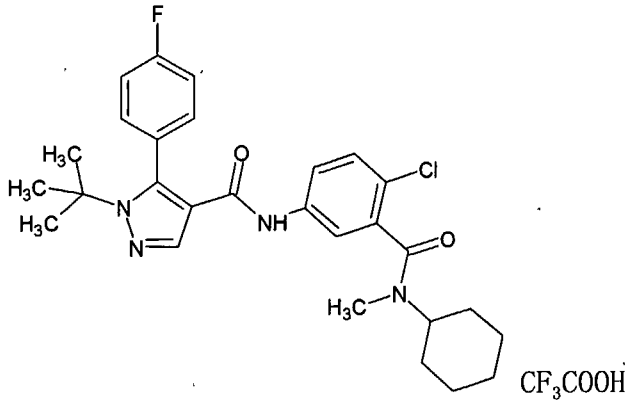


実施例 51 と同様の反応を、ピロリジンの代わりに 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (18.8 μl) を用いて行い 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (25.4mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.81-2.27 (2 H, m), 2.70-2.96 (2 H, m), 3.65-3.90 (1 H, m), 4.01-4.30 (1 H, m), 6.38-7.37 (9 H, m), 7.37-7.56 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 60

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



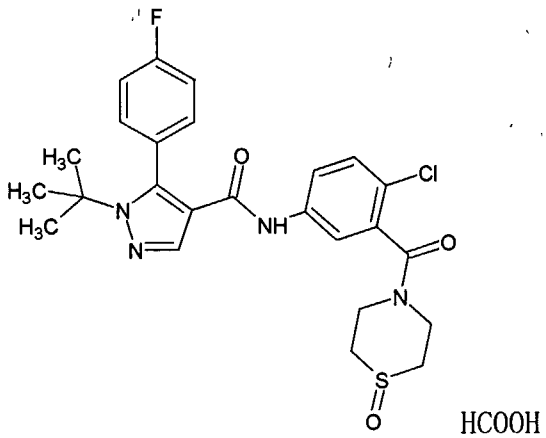
実施例51と同様の反応を、ピロリジンの代わりにN-メチルシクロヘキシルアミン（19.6 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（34.0mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度98%（保持時間2.21分）

MS（ESI+, m/e）511（M+1）

実施例61

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1-オキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩



実施例49と同様の反応を、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの代わりに実施例57で得られた1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-

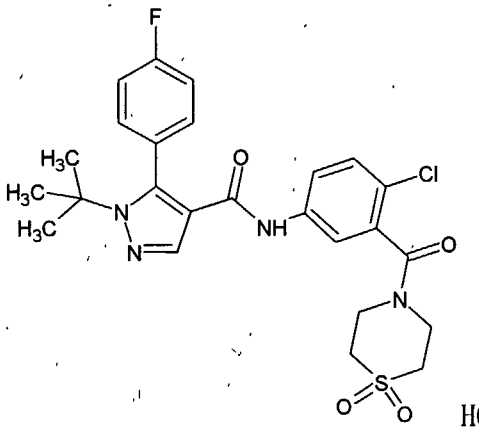
(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（30.9mg）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1-オキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩（27.5mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 100%（保持時間 1.84 分）

MS（ESI+, m/e）517（M+1）

実施例 62

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩



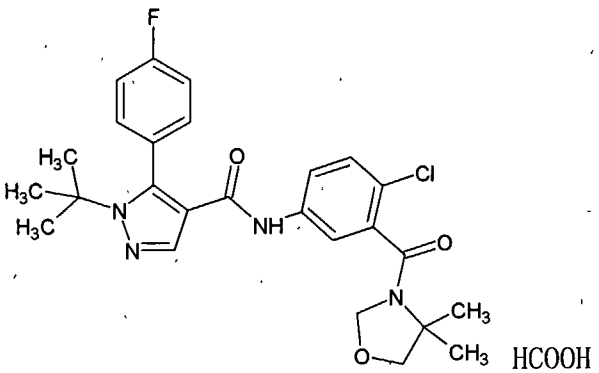
HCOOH

実施例 50 と同様の反応を、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの代わりに実施例 57 で得られた 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(チオモルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（30.9mg）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩（29.7mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.85-3.25 (4 H, m), 3.59-3.87 (2 H, m), 4.01-4.20 (1 H, m), 4.34-4.52 (1 H, m), 6.87 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 7.04 (1 H, s), 7.17-7.36 (3 H, m), 7.40-7.57 (3 H, m), 8.02 (1 H, s)

実施例 63

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩

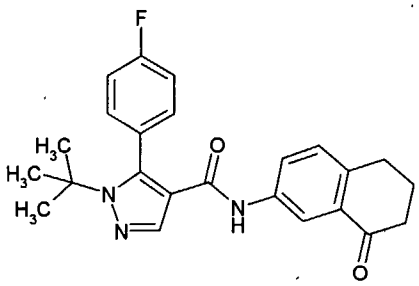


実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(41.6 mg) を THF (500 μl) に溶解させ、DMF (2.0 μl) およびオキザリルクロリド (10.5 μl) を氷冷下で滴下した。室温で２時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(600 μl) に溶解し 4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン水溶液 (75% wt., 800 μl)を氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜振盪後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し GeneVac 遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC (Gilson 社 UniPoint システム, YMC ODS カラム 30 x 75 mm) に付し、0.1 % 蟻酸含有アセトニトリル－水 (10 : 90～100 : 0, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド蟻酸塩 (25.7mg) を得た。

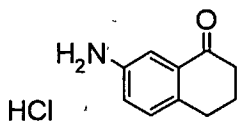
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.61 (6 H, s), 3.81 (2 H, s), 4.60 (2 H, s), 6.90 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 6.95 (1 H, s), 7.18 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.25-7.34 (3 H, m), 7.42-7.51 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 64

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



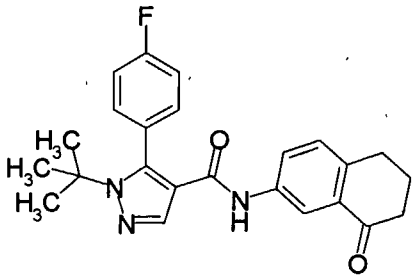
(1) 7-アミノ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン塩酸塩



7-ニトロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン (0.2 g) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (20 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 3 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液に 4N 塩化水素酢酸エチル溶液を加えて 30 分撹拌した。結晶をろ取することにより 7-アミノ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン塩酸塩 (0.2 g) を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (2 H, quint, J=6.3 Hz), 2.61 (2 H, t, J=6.3 Hz), 2.93 (1 H, t, J=6.3 Hz), 7.38-7.43 (2 H, m), 7.71 (1 H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

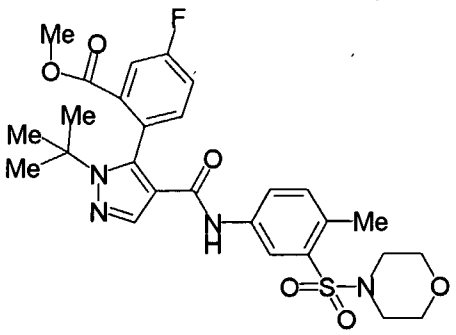


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.15 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (65 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例64-(1)で得られた 7-アミノ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン塩酸塩(0.12 g)、トリエチルアミン (0.24 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.2 g) を淡茶色結晶として得た。

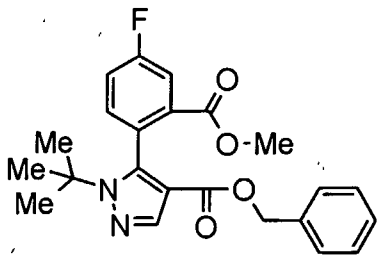
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.00-2.15 (2 H, m), 2.60(2 H, t, J=6.9 Hz), 2.87 (1 H, t, J=6.9 Hz), 6.83 (1 H, br), 7.15 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.22-7.35 (3 H, m), 7.43-7.52 (2 H, m), 7.84 (1 H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例65

2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノカルボニル}-1H-ピラゾール-5-イル)]-5-フルオロ安息香酸メチル



(1) 1-tert-ブチル-5-[4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

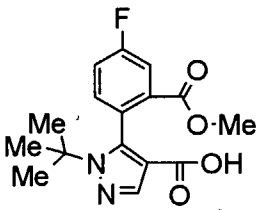


4-フルオロ無水フタル酸(5.0 g) のメタノール (50 ml) 溶液を加熱還流下で1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を THF (50ml) に溶解した。CDI (5.86 g)を加え、室温で1 時間撹拌した。マロン酸ベンジルカリウム (7.69 g) および塩化マグネシウム (3.15g) を加え、加熱還流下で1 時間撹拌した。室温まで冷却後、6 N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (90:10-85:15)〕で精製した。得られた淡黄色油状物(3.92 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.62 ml)およびトルエン(40ml) の混合物を窒素雰囲気下で13時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノール (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.71 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(1.39 g) を加えた。60℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をトルエン(40 ml) に溶解しp-ト

ルエンスルホン酸（200 mg）を加え、100 ℃で2 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られ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-酢酸エチル(86:14-80:20)〕で精製することにより 1-tert-ブチル-5-[4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.39 g) を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (6 H, s), 1.43 (3 H, s), 3.66 (1 H, s), 3.68 (2 H, s), 4.99 (4/3 H, s), 5.00 (2/3 H, s), 6.99 (1/2H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.05-7.40 (7 H, m), 7.67 (1/2 H, dd, J=9.3, 2.7 Hz), 8.01 (1 H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-[4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

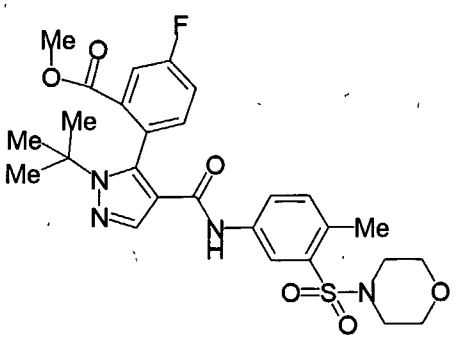


実施例 65-(1) で得られた 1-tert-ブチル-5-[4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.2 g) の酢酸エチル (30ml) 溶液に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (320 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄することより 1-tert-ブチル-5-[4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.7 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (9/2 H, s), 1.42 (9/2 H, s), 3.69(3/2 H, s), 3.71 (3/2 H, s), 6.98 (1/2 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz),

7.16-7.32 (3/2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.11 (1/2 H, dd, J=8.7, 5.7 Hz)

(3) 2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノカルボニル}-1H-ピラゾール-5-イル)]-5-フルオロ安息香酸メチル



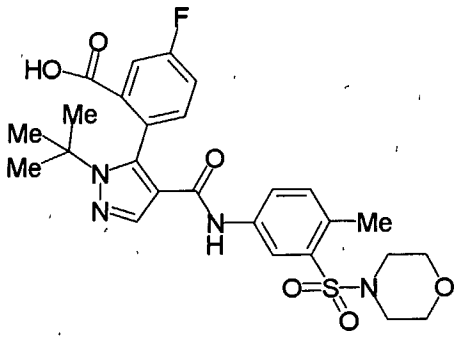
実施例65-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-[4-フルオロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.5 g) をTHF(5 ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (177 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(4 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (1.18 g)、トリエチルアミン(0.44 ml), およびTHF (4 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で3 日間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノカルボニル}-1H-ピラゾール-5-イル)]-5-フルオロ安息香酸メチル(0.82 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (6 H, s), 1.44 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.10-3.17 (2 H, m), 3.67-3.74 (4 H, m), 3.78 (1 H, s), 3.80 (2 H, s), 7.12 (1/3 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26-

7.51 (2 H, m), 7.49 (1 H, br), 7.53-7.71 (2 H, m), 7.80 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.94 (1 H, s), 8.15 (1/3 H, dd, J=8.4, 5.7 Hz)

実施例 66

2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-5-フルオロ安息香酸

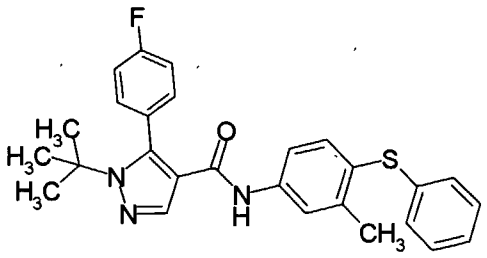


実施例 65-(3)で得られた 2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノカルボニル}-1H-ピラゾール-5-イル)]-5-フルオロ安息香酸メチル(0.38 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、エタノール (15 ml) および THF (5 ml) の混合物を 50℃ で 1 時間撹拌した。室温に冷却した後、水を加え 30 分撹拌した。結晶をろ取し水で洗浄することにより 2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-5-フルオロ安息香酸 (0.36 g) を白色結晶として得た。

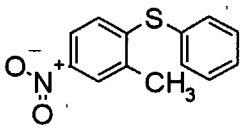
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (6 H, s), 1.42 (3 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.09-3.16 (4 H, m), 3.67-3.80 (4 H, m), 7.05 (1/3 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.19 (2/3 H, d, J=8.4 Hz), 7.17-7.40 (2 H, m), 7.64-7.75 (8/3H, m), 7.99 (1 H, s), 8.08 (1/3 H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 8.70 (1/3 H, br), 8.73(2/3 H, br)

実施例 67

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-4-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



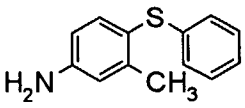
(1) 2-メチル-4-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン



4-フルオロ-3-メチルニトロベンゼン (9.98 g)、チオフェノール (6.59 ml)、炭酸カリウム (13.3 g) およびDMF (100 ml) の混合物を0℃で3時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、得られ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-酢酸エチル(5:1)〕で精製することにより2-メチル-4-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン (14.5 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (3 H, s), 6.85 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40-7.55 (5 H, m), 7.85 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(2) 3-メチル-4-(フェニルチオ)アニリン

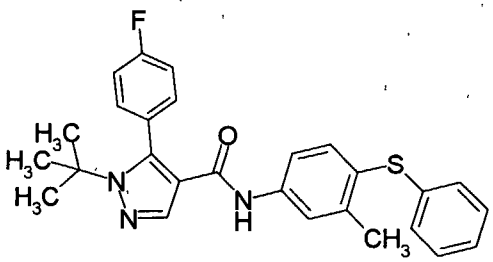


実施例 67-(1) で得られた2-メチル-4-ニトロ-1-(フェニルチオ)ベンゼン (14.33 g) をエタノール (200 ml)、水 (30 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(3.24 g)および鉄 (16.3 g) を加え、90℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥

後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(3:1)〕で精製することにより3-メチル-4-(フェニルチオ)アニリン（11.5 g）を茶色油状物として得た。

MS (ESI+, m/e) 217 (M+1)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-4-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

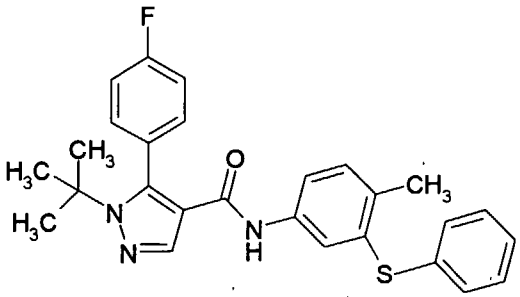


実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.7 g）をTHF（10 ml）に溶解させ、DMF(30 μl) および塩化チオニル（0.25 ml）を室温で滴下した。同温度で2時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（5 ml）に溶解した。この溶液を実施例67-(2)で得られた3-メチル-4-(フェニルチオ)アニリン（0.6 g)、トリエチルアミン(1.12 ml) およびTHF（5 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-4-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.81 g) を白色結晶として得た。

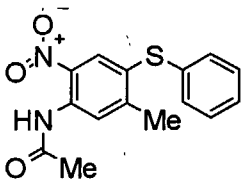
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.28 (3 H, s), 6.66 (1 H, br), 6.81 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.00-7.36 (9 H, m), 7.42-7.52 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例68

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



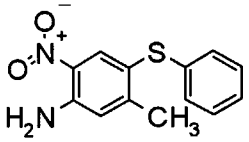
(1) N-[5-メチル-2-ニトロ-4-(フェニルチオ)フェニル]アセタミド



実施例 67-(2) で得られた 3-メチル-4-(フェニルチオ)アニリン (1.0 g) と無水酢酸 (5 ml) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。室温で硝酸(0.29 ml)を滴下し 1 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られ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-酢酸エチル(85:15-80:20)〕で精製することにより N-[5-メチル-2-ニトロ-4-(フェニルチオ)フェニル]アセタミド (0.23 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 7.20-7.40 (5 H, m), 8.08 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 10.34 (1 H, br)

(2) 5-メチル-2-ニトロ-4-(フェニルチオ)アニリン

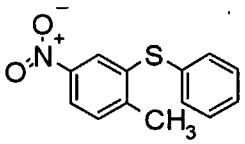


実施例 68-(1) で得られた N-[5-メチル-2-ニトロ-4-(フェニルチオ)フェニル]アセタミド (1.1 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、1N 塩酸 (2 ml) を

加え100℃で4 時間撹拌した。室温に冷却後、水を加え30 分撹拌し結晶をろ取して水で洗浄することにより5-メチル-2-ニトロ-4-(フェニルチオ)アニリン(0.85 g) を淡橙色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.30 (3 H, s), 6.14 (2 H, br), 6.73 (1 H, s), 7.05-7.20 (3 H, m), 7.21-7.30 (2 H, m), 8.33 (1 H, s)

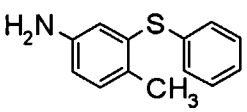
(3) 1-メチル-4-ニトロ-2-(フェニルチオ)ベンゼン



実施例 68-(2) で得られた5-メチル-2-ニトロ-4-(フェニルチオ)アニリン(0.71 g) のDMF (4 ml) 溶液を亜硝酸イソアミル(0.49 ml) のDMF (3 ml) 溶液に65℃で滴下した。同温度で2 時間撹拌後、室温に冷却し1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(90:10-70:30)〕で精製することにより1-メチル-4-ニトロ-2-(フェニルチオ)ベンゼン (0.53 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (3 H, s), 7.35 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.35-7.44 (5 H, m), 7.87 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.96 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz)

(4) 4-メチル-3-(フェニルチオ)アニリン

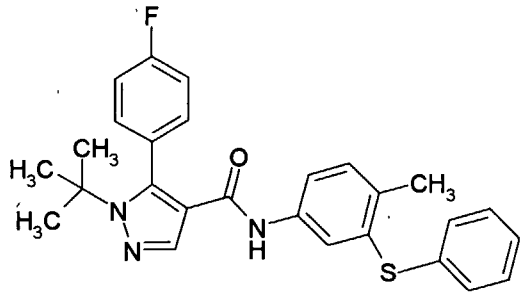


実施例 68-(3) で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-(フェニルチオ)ベンゼン(0.51 g) をエタノール (10 ml)、水 (2.5 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.115 g)および鉄 (0.58 g) を加え、90℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢

酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(84:16-78:22)〕で精製することにより 4-メチル-3-(フェニルチオ)アニリン (0.31 g) を茶色油状物として得た。

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.25 (3 H, s), 3.52 (2 H, br), 6.57 (1 H, dd, J=7.8, 2.2 Hz), 6.65 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.03 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.10-7.35 (5 H, m)

(5) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

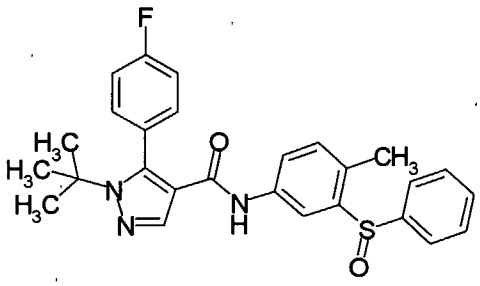


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.33 g) を THF (10 ml) に溶解させ、DMF(30 μl) およびオキザリルクロリド (0.12 ml) を室温で滴下した。同温度で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 68-(4) で得られた 4-メチル-3-(フェニルチオ)アニリン (0.28 g)、トリエチルアミン (0.56 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.44 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (9 H, s), 2.27 (3 H, s), 6.54 (1 H, br), 6.74 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.15-7.38(8 H, m), 7.39-7.45 (2 H, m), 8.03 (1 H, s)

実施例 69

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルスルフィニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

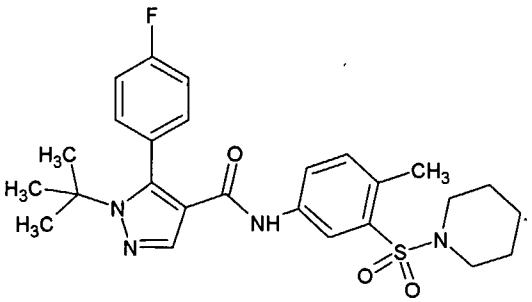


実施例 68-(5)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(95 mg)のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下で m-クロロ過安息香酸 (45 mg) を加え、3 時間撹拌した。水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(86:14-75:25)〕で精製することにより 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルスルフィニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(62 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.27 (3 H, s), 6.92 (1 H, br), 7.03 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.30 (3 H, m), 7.38-7.50 (5 H, m), 7.51-7.60 (2 H, m), 7.67 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 8.04 (1 H, s)

実施例 70

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

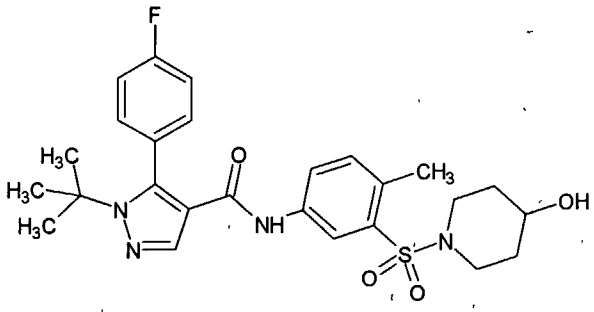


塩化 2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニル（236 mg)、トリエチルアミン（209μl）、4-ジメチルアミノピリジン（12.2 mg）の THF（5.0ml）溶液にピペリジン（172μl）を氷冷下滴下し室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1N 塩酸および飽和食塩水で洗浄し減圧濃縮した。残留物を逆相分取 HPLC（Gilson 社 UniPoint システム，YMCODS カラム 30 x 75 mm）に付し、0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル－水（10：90～100：0，v/v）で溶出する画分を減圧濃縮して、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジンを得た。これをメタノール（1.0ml）と THF（1.0 ml）の混合溶媒に溶解し、10% Pd-カーボン粉末（含水）（32 mg）を添加し常圧水素雰囲気下で終夜撹拌した。反応混合物から Pd-カーボンを濾去し減圧濃縮した。得られた未精製の 4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリンを実施例 36 と同様に実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（52.5mg）から調製した酸クロリドと反応後精製して 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（20.5mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42-1.67 (6 H, m), 1.48 (9 H, s), 2.52 (3 H, s), 3.05-3.17 (4 H, m), 6.79 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.26-7.36 (2 H, m), 7.39-7.55 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 71

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



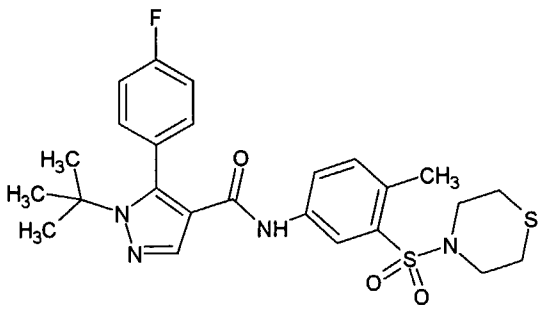
CF_3COOH

実施例 70 と同様の反応を、ピペリジンの代わりにピペリジン-4-オール (152 mg) を用いて行い 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (22.0mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.55-1.70 (2 H, m), 1.86-1.99 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.57 (1 H, br), 2.94-3.06 (2 H, m), 3.40-3.52 (2 H, m), 3.77-3.90 (1 H, m), 6.85 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.27-7.38 (3 H, m), 7.45-7.55 (3 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例 72

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

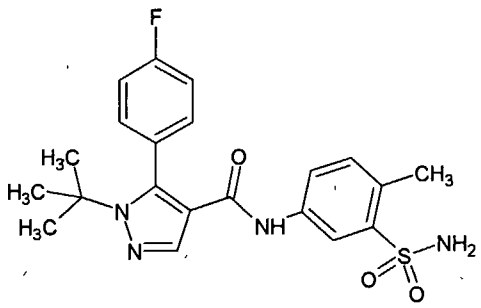
実施例 70 と同様の反応を、ピペリジンの代わりにチオモルホリン (151 μl) を用いて行い 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-

(チオモルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（15.4mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.50 (3 H, s), 2.65-2.74 (4 H, m), 3.41-3.56 (4 H, m), 6.77 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.21-7.39 (3 H, m), 7.42-7.57 (3 H, m), 8.08 (1 H, s)

実施例 73

N-[3-(アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



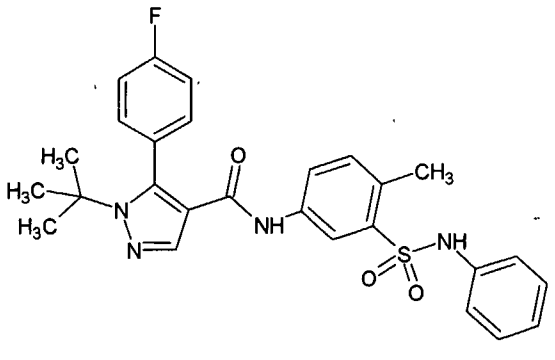
CF_3COOH

塩化 2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニル（236 mg）の THF （1.0 ml）溶液に 25%アンモニア水（2.0 ml）を氷冷下滴下し室温で 2 時間撹拌した後、実施例 70 と同様の後処理、還元、縮合反応を行い N-[3-(アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（12.1mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.51 (3 H, s), 7.19-7.32 (3 H, m), 7.36-7.50 (2 H, m), 7.64 (1 H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 8.15 (1 H, s), 8.17 (1 H, d, J=2.3 Hz)

実施例 74

N-[3-(アニリノスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



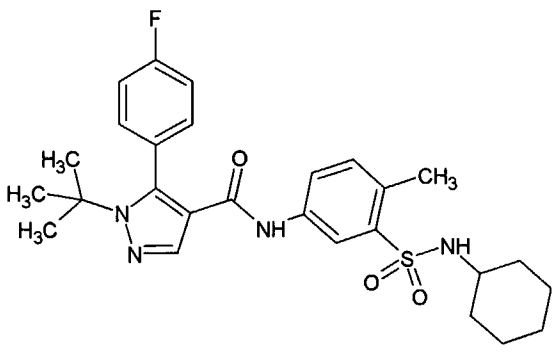
CF_3COOH

塩化 2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニル(236 mg)、炭酸水素ナトリウム(126 mg)、THF (3.0 ml)、水 (3.0 ml) の混合物にアニリン (100μl) を氷冷下滴下し室温で2時間撹拌した後、実施例 70 と同様の後処理、還元、縮合反応を行い N-[3-(アニリノスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (32.0mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.49 (3 H, s), 6.87 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 6.97-7.03 (2 H, m), 7.05-7.14 (2 H, m), 7.17-7.30 (4 H, m), 7.41-7.48 (3 H, m), 7.55 (1 H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例 75

1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



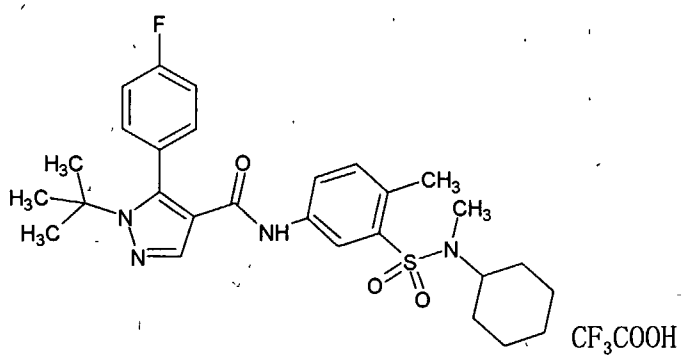
CF_3COOH

実施例74と同様の反応を、アニリンの代わりにシクロヘキシルアミン（109 μl）を用いて行い1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロヘキシルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（22.1mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03-1.30 (5 H, m), 1.40-1.83 (5 H, m), 1.48 (9 H, s), 2.53 (3 H, s), 4.34-4.58 (1 H, m), 6.94 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.21-7.37 (2 H, m), 7.40-7.63 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例76

1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

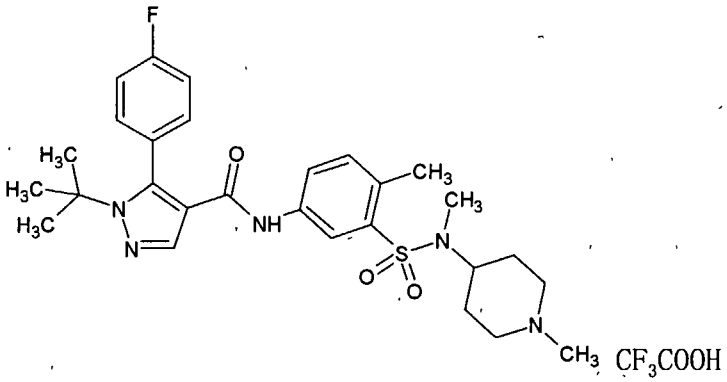


実施例70と同様の反応を、ピペリジンの代わりにN-メチルシクロヘキサンアミン（170 mg）を用いて行い1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（9.5mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.94-1.12 (1 H, m), 1.20-1.52 (4 H, m), 1.48 (9 H, s), 1.54-1.84 (5 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.72 (3 H, s), 3.55-3.69(1 H, m), 6.92 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.23-7.36 (2 H, m), 7.40-7.55(4 H, m), 8.10 (1 H, s)

実施例77

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

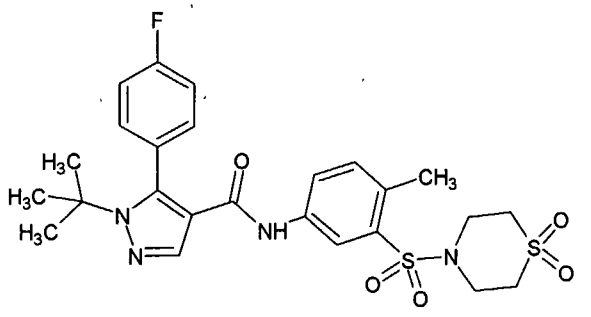


実施例70と同様の反応を、ピペリジンの代わりにN,1-ジメチルピペリジン-4-アミン（192 mg）を用いて行い1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（23.0mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.76-1.93 (2 H, m), 2.18-2.39 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.70-2.90 (2 H, m), 2.75 (3 H, s), 2.76 (3 H, s), 3.50-3.62(2 H, m), 3.89-4.07 (1 H, m), 6.94 (1 H, s), 6.97 (1 H, dd, J=2.3, 8.3 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.24-7.38 (2 H, m), 7.41-7.52 (2 H, m), 7.94 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.04 (1 H, s)

実施例78

1-tert-ブチル-N-{3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



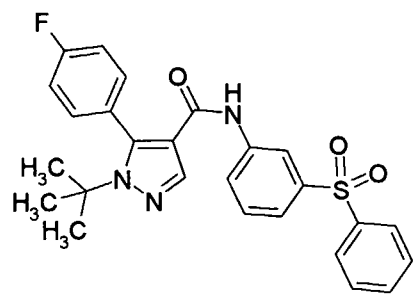
CF_3COOH

実施例72で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(チオモルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（10.8mg）のジクロロメタン（210 μl）/DMF（100μl）溶液にm-クロロ過安息香酸（9.0 mg）を添加して室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄しGeneVac遠心濃縮装置で減圧濃縮した。残留物を逆相分取HPLC（Gilson社UniPointシステム，YMC ODSカラム30 x 75 mm）に付し、0.1 %トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル－水（10：90～100：0，v/v）で溶出する画分を減圧濃縮して、1-tert-ブチル-N-{3-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（10.8mg）を得た。

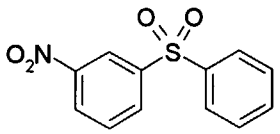
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.48 (3 H, s), 3.11-3.29 (4 H, m), 3.73-3.85 (4 H, m), 6.74 (1 H, s), 7.17 (2 H, s), 7.22-7.40(2 H, m), 7.45-7.58 (2 H, m), 7.77 (1 H, s), 8.07 (1 H, s)

実施例79

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



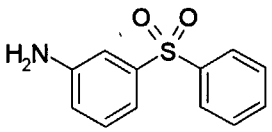
(1) 1-ニトロ-3-(フェニルスルホニル)ベンゼン



Beaulieu, C. et al. Tetrahedron Lett., 2004, 45, 3233 に記載の方法で3-ニトロフェニルボロン酸(1.67 g) およびフェニルスルフィン酸ナトリウム(3.0 g) から1-ニトロ-3-(フェニルスルホニル)ベンゼン (0.7 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.50-7.70 (3 H, m), 7.74 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.93-8.06 (2 H, m), 8.23-8.32 (1 H, m), 8.38-8.47 (1 H, m), 8.77 (1 H, t, J=1.9 Hz)

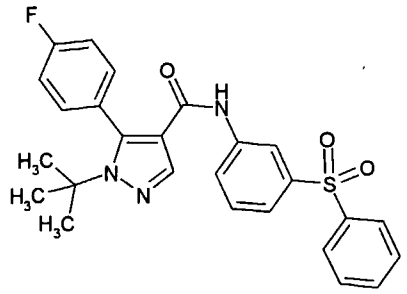
(2) 3-(フェニルスルホニル)アニリン



実施例 79-(1)で得られた1-ニトロ-3-(フェニルスルホニル)ベンゼン (0.7 g)、塩化第二鉄 (6 mg)、活性炭 (104 mg) およびメタノール(15 ml) の混合物にヒドラジン一水和物 (0.4 ml) を50℃でゆっくり滴下した。3時間加熱還流し、冷却後不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。濃縮液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより得られた結晶をヘキサンで洗浄して3-(フェニルスルホニル)アニリン(0.59 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.92 (2 H, br), 6.70-6.95 (1 H, m), 7.15-7.38 (3 H, m), 7.41-7.66 (3 H, m), 7.86-8.04 (2 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

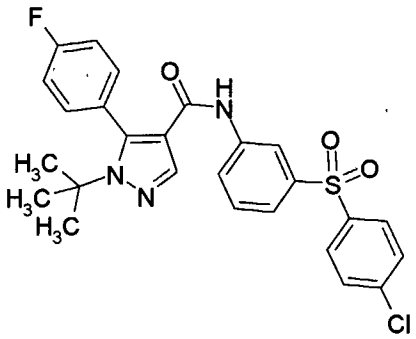


実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (73 mg)および実施例 79-(2)で得られた 3-(フェニルスルホニル)アニリン(65 mg) を DMF (2 ml)およびジクロロメタン (2 ml) に溶解させ、N-メチルイミダゾール (0.026 ml) および WSC・HCl(64 mg) を室温で加えた。室温で 64 時間撹拌後、減圧濃縮し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/2→1/1)に付して精製して目的物を減圧濃縮後、生じた結晶をヘキサンで洗浄すると、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(110 mg) が白色結晶として得られた。

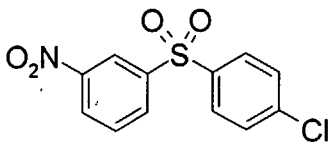
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 6.79 (1 H, br), 7.27-7.38 (3 H, m), 7.40-7.64 (8 H, m), 7.91 (2 H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 8.06 (1 H, s)

実施例 80

1-tert-ブチル-N-{3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



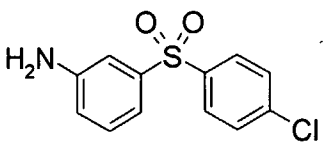
(1) 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-ニトロベンゼン



実施例 79-(1) と同様にして3-ニトロフェニルボロン酸 (1.67 g)および4-クロロフェニルスルフィン酸ナトリウム (3.0 g) から1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-ニトロベンゼン(0.70 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.76 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.22-8.30 (1 H, m), 8.39-8.48 (1 H, m), 8.76 (1 H, t, J=1.9 Hz)

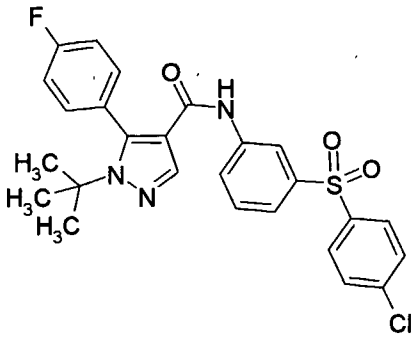
(2) 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アニリン



実施例 79-(2) と同様にして1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-ニトロベンゼン (0.70 g) から3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アニリン(0.56 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.92 (2 H, br), 6.73-6.91 (1 H, m), 7.11-7.33 (3 H, m), 7.46 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.5 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-N-{3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

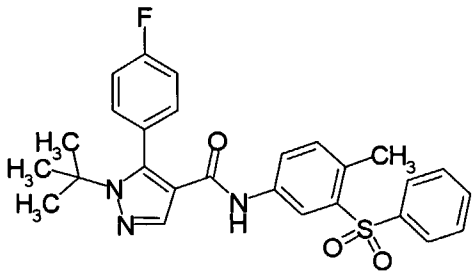


実施例 79-(3) と同様にして、実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(73 mg) および実施例 80-(2) で得られた 3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アニリン(75 mg)を反応させると、1-tert-ブチル-N-{3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(83 mg) が白色結晶として得られた。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 6.79 (1 H, br), 7.28-7.38 (4 H, m), 7.43-7.52 (4 H, m), 7.54-7.61 (1 H, m), 7.65 (1 H, s), 7.84(2 H, d, J=8.7 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例 81

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



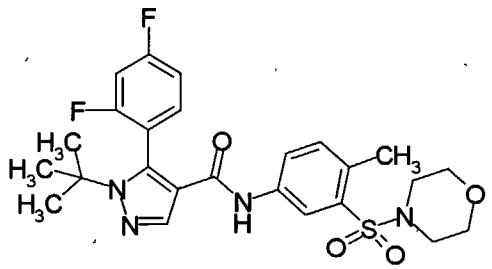
実施例 68-(5) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.2 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に氷冷下で m-クロロ過安息香酸 (165 mg) を加え、1.5 時間撹拌した。水を加えてジクロロメタンで抽出し、有機層を水、

0.5N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.17 g)を淡黄色結晶として得た。

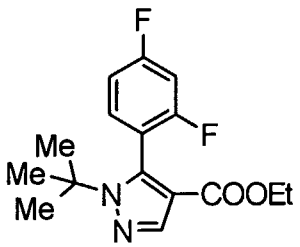
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.33 (3 H, s), 6.84 (1 H, br), 7.09 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.39 (2 H, m), 7.45-7.69 (7 H, m), 7.80-7.85 (1 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例82

1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

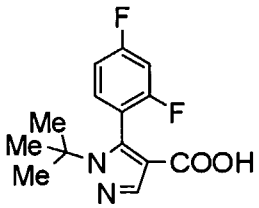


2, 4-ジフルオロ安息香酸 (5.0 g)、CDI (6.17 g)、およびTHF (50 ml)の混合物を室温で1.5 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム(5.93 g)および塩化マグネシウム (3.32 g)を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。室温まで冷却後、6 N塩酸 (17 ml)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水およ

び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、得られ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-酢酸エチル(95:5 - 90:10)〕で精製し、得られた3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチルをトルエン(70 ml) に溶解させた。N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(4.3 ml)を加え、窒素雰囲気下で12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (70 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4.52ml) およびtert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (3.68 g) を加えた。80℃で3時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をトルエン(70 ml) に溶解しp-トルエンスルホン酸 (0.56 g) を加え、100 ℃で1 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られ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-酢酸エチル(85:15-75:25)〕で精製し、得られた残渣をヘキサンで再結晶することにより1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(5.92 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9 H, s), 4.09 (2 H, q, 7.2 Hz), 6.85-7.02 (2 H, m), 7.20-7.30 (1 H, m), 7.98 (1 H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

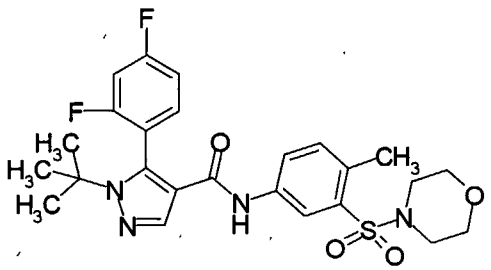


実施例82-(1) で得られた1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (5.63 g) をエタノール(60 ml) に溶解させ

た。1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、45℃で終夜撹拌した。反応液に6N塩酸および水を加えて室温で30 分撹拌後、結晶をろ取し水で洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4.57 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 6.83-7.00 (2 H, m), 7.14-7.26 (2 H, m), 7.99 (1 H, s)

(3) 1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



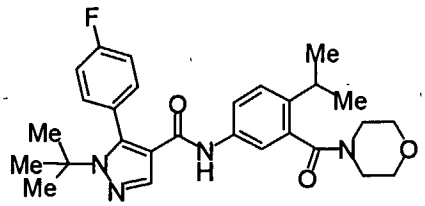
実施例 82-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.53 g) を THF (5ml) に溶解させ、DMF (30 μl) および塩化チオニル (0.18 ml) を室温で滴下した。同温度で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.51 g)、トリエチルアミン(0.79 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.85 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (9 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.90-3.18 (4 H, m), 3.67-3.74 (4 H, m), 6.96-7.08 (2 H, m), 7.14 (1 H, br),

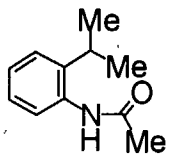
7.19-7.27 (1 H, m), 7.35-7.43 (1 H, m), 7.63 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.69 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.98 (1 H, s)

実施例 83

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



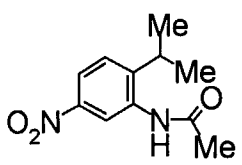
(1) N-(2-イソプロピルフェニル)アセトアミド



氷冷下、o-イソプロピルアニリン (15.0 g) に無水酢酸 (15 ml) を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、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い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をエタノール－水(1:3)で再結晶することにより、N-(2-イソプロピルフェニル)アセトアミド(17.43 g) を淡橙色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (6 H, d, J=6.8 Hz), 2.22 (3 H, s), 3.03 (1 H, quint, J=6.8 Hz), 6.98 (1 H, s), 7.16-7.23 (2 H, m), 7.27-7.34 (1 H, m), 7.57-7.69 (1 H, m)

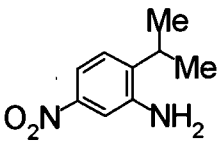
(2) N-(2-イソプロピル-5-ニトロフェニル)アセトアミド



実施例83-(1)で得られたN-(2-イソプロピルフェニル)アセトアミド(17.43 g)を濃硫酸(100 ml)に溶解し、氷冷下、硝酸(1.42)(10 ml)を滴下した。反応液を氷水にあけ、析出した結晶をろ取し、水、0.2N 水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄後、乾燥し、減圧濃縮することによりN-(2-イソプロピル-5-ニトロフェニル)アセトアミド(20.58 g)を淡褐色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (6 H, d, J=6.8 Hz), 2.26 (3 H, s), 3.08 (1 H, quint, J=6.8 Hz), 7.09 (1 H, br), 7.44 (1 H, d, J=7.4 Hz), 8.03 (1 H, d, J=7.4 Hz), 8.63 (1 H, s)

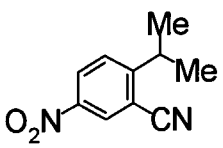
(3) 2-イソプロピル-5-ニトロアニリン



実施例83-(2)で得られたN-(2-イソプロピル-5-ニトロフェニル)アセトアミド(20.58 g)を濃塩酸に懸濁させ、5時間加熱還流した。反応液を50mlに濃縮し、析出した粗結晶をろ取した。この粗結晶を水より再結晶し、2-イソプロピル-5-ニトロアニリン(7.36 g)を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (6 H, d, J=6.8 Hz), 3.04 (1 H, quint, J=6.8 Hz), 5.53 (3 H, br), 7.26 (1 H, d, J=7.5 Hz), 8.03 (1 H, d, J=8.4Hz), 7.39 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.51 (1 H, d J=2.7 Hz)

(4) 2-イソプロピル-5-ニトロベンゾニトリル

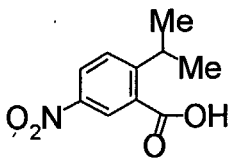


実施例83-(3)で得られた2-イソプロピル-5-ニトロアニリン(4.00 g)を水(50 ml)、硫酸(20 ml)に懸濁させ、氷冷下、亜硝酸ナトリウム(2.30 g)の水(15 ml)溶液を滴下した。氷冷下1時間撹拌後、反応液を、炭酸カルシウム(30 g)を加えた氷水(50 ml)にあけ、濾過した。濾液を、シアン化銅

(II)(20.0 g) 及び シアン化カリウム (20 g) を水 (100 ml) に溶かした溶液に加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン→n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:5)で再結晶し、2-イソプロピル-5-ニトロベンゾニトリル (0.56 g) を橙色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (6 H, d, J=7.0 Hz), 3.50 (1 H, quint, J=7.0 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.39 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.48 (1 H, d, J=2.4 Hz)

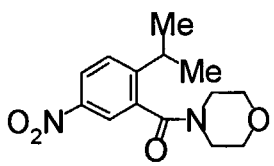
(5) 2-イソプロピル-5-ニトロ安息香酸



実施例 83-(4) で得られた2-イソプロピル-5-ニトロベンゾニトリル (1.58 g) を30% 硫酸に懸濁させ、終夜加熱還流した。析出した結晶をろ取し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ取し、乾燥し、減圧濃縮することにより2-イソプロピル-5-ニトロ安息香酸(0.558 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (6 H, d, J=6.8 Hz), 3.95-4.06 (1 H, quint, J=6.8 Hz), 7.64 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.34 (1 H, dd, J=8.7, 2.45 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.45 Hz)

(6) 4-(2-イソプロピル-5-ニトロベンゾイル)モルホリン

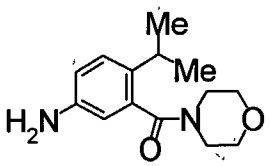


実施例 83-(5) で得られた 2-イソプロピル-5-ニトロ安息香酸 (203.9 mg)、モルホリン (0.0935 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(395 mg)

及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.202 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(224 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-3:2)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-(2-イソプロピル-5-ニトロベンゾイル)モルホリン（221.6 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (6 H, t, J=7.2 Hz), 2.99-3.16 (1 H, m), 3.09 (2 H, quint, J=7.2 Hz), 3.49-3.71 (2 H, m), 3.75-3.90 (4 H, m), 7.55 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.22 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz)

(7) 4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン

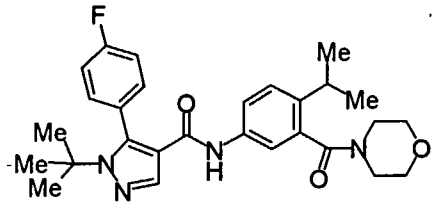


10%パラジウム炭素（50%水含有）(221.6 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 83-(6)で得られた4-(2-イソプロピル-5-ニトロベンゾイル)モルホリン(221.6 mg）の酢酸エチル（5 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過して除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:7)、酢酸エチル、その後、酢酸エチル－メタノール(9:1)〕で精製し、4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン（192.2mg）を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (3 H, d, J=6.9 Hz), 1.19 (3 H, d, J=6.9 Hz), 2.74-2.92 (1 H, m), 3.18-3.35 (2 H, m), 3.53-3.60 (2 H, m),

3.63 (2 H, s), 3.72-3.86 (4 H, m), 6.43 (1 H, d, J=2.5 Hz), 6.69 (1 H, dd, J=8.3, 2.5Hz), 7.13 (1 H, d, J=8.3 Hz)

(8) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



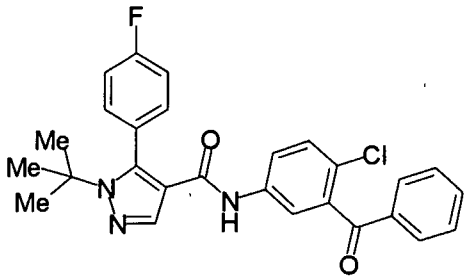
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.334 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に、実施例83-(7) で得られた4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン (100.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液及びトリエチルアミン(0.416 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:2－1:9)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(136.1 mg) 無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 (3 H, d, J=7.0 Hz), 1.20 (3 H, d, J=6.8 Hz), 1.47 (9 H, s), 2.83-2.95 (1 H, m), 3.09-3.34 (2 H, m), 3.46-3.63 (2 H, m), 3.71-3.86 (4 H, m), 6.61 (1 H, s), 6.89 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 7.11(1 H, d, J=2.3 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.28 - 7.36 (2 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=9.0, 5.2 Hz), 8.07 (1 H, s)

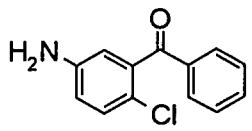
融点：197.7-198.5℃

実施例 84

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



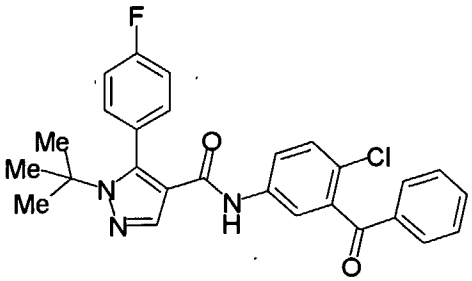
(1) (5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン



(2-クロロ-5-ニトロフェニル)(フェニル)メタノン (4.66 g) をエタノール (95 ml)、水 (10 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.99 g)および鉄 (4.97 g) を加え、90℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)〕で精製することにより(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (4.16 g) を茶色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.79 (2 H, br), 6.65 (1 H, d, J=2.7Hz), 6.72 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.52 (2 H, m), 7.55-7.63 (1 H, m), 7.78-7.88 (2 H, m)

(2) N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

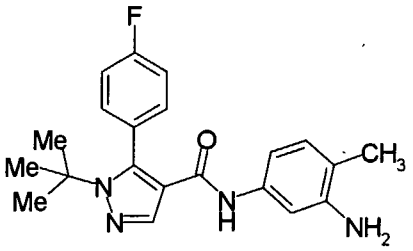


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.5 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) および塩化チオニル (0.18 ml) を室温で滴下した。同温度で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 84-(1) で得られた(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (0.46 g)、トリエチルアミン (0.8 ml) および THF (5ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.52 g) を白色結晶として得た。

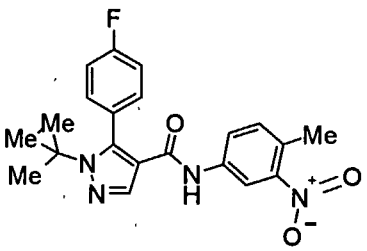
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 6.74 (1 H, br), 7.15-7.33 (5 H, m), 7.40-7.50 (4 H, m), 7.55-7.64 (1 H, m), 7.75-7.80 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例 85

N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



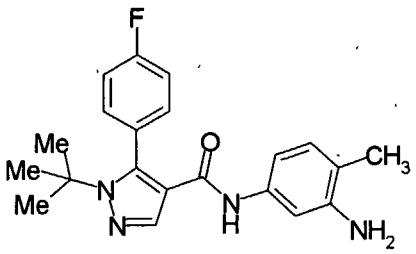
(1) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.5 g) を THF (15 ml) に溶解させ、DMF(50 μl) およびオキザリルクロリド (0.54 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (10 ml) に溶解した。この溶液を 4-メチル-3-ニトロアニリン(0.91 g)、トリエチルアミン (2.39 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.78 g) を淡黄色非結晶性粉末として得た。

MS (ESI+, m/e) 397 (M+1)

(2) N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

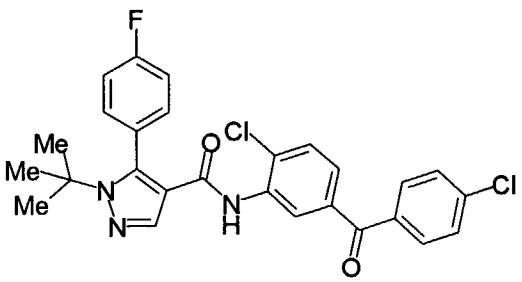


実施例 85-(1) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.7 g) の酢酸エチル (30 ml) および THF (10 ml) の溶液に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (170 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で 1.5 日撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.51 g) を淡黄色結晶として得た。

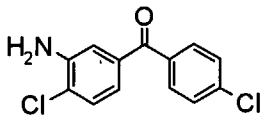
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.06 (3 H, s), 3.57 (2 H, br), 6.02 (1 H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 6.55 (1 H, br), 6.83 (1 H, d, J=8.0 Hz), 6.99 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.20-7.38 (2 H, m), 7.40-7.58 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 86

1-tert-ブチル-N-[2-クロロ-5-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



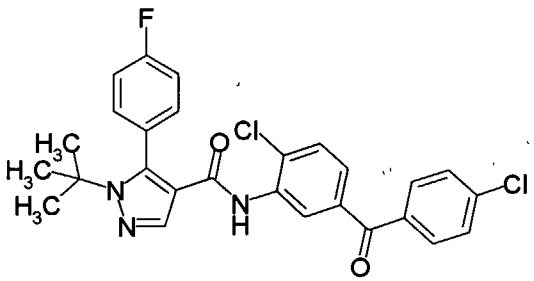
(1) (3-アミノ-4-クロロフェニル)(4-クロロフェニル)メタノン



(4-クロロ-3-ニトロフェニル)(フェニル)メタノン (2.0 g) をエタノール (15 ml)および水 (2.6 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.37 g)および鉄 (1.89 g) を加え、90℃で 4 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンにより(3-アミノ-4-クロロフェニル)(4-クロロフェニル)メタノン(1.23 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.22 (2 H, br), 7.03 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.19 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.35 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.48(2 H, m), 7.70-7.76 (2 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-[2-クロロ-5-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



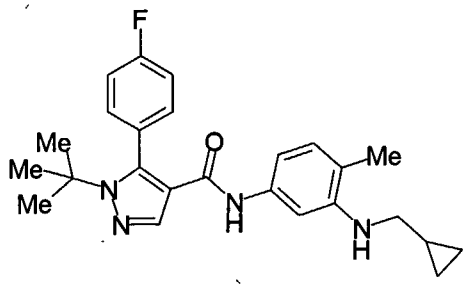
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) および塩化チオニル (0.11 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (4 ml) に溶解した。この溶液を実施例 86-(1) で得られた (3-アミノ-4-クロロフェニル)(4-クロロフェニル)メタノン (0.32 g)、トリエチルアミン (0.48 ml) および THF(4 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 4 日撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を

1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(87:13-80:20)〕により精製しヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-[2-クロロ-5-(4-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.38 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (9 H, s), 7.03-7.10 (1 H, m), 7.20-7.52 (8 H, m), 7.71-7.76 (2 H, m), 8.09 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, J=2.1 Hz)

実施例 87

1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



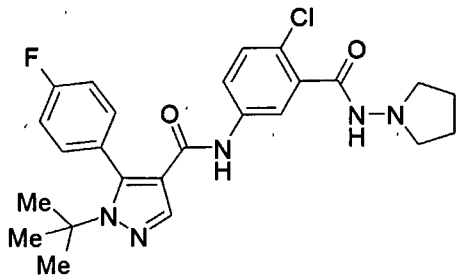
実施例 85-(2) で得られた N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g)、シクロプロピルアルデヒド (0.11 g)、酢酸 (0.23 ml) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を室温で 1 時間撹拌した。氷冷下、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.35 g) を加えて 4 時間撹拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(80:20-75:25)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルメチル)

アミノ]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.28 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.22-0.30 (2 H, m), 0.52-0.62 (2 H, m), 1.03-1.20 (1 H, m), 1.47 (9 H, s), 2.05 (3 H, s), 2.90 (2 H, d, J=6.9 Hz), 3.58 (1 H, br), 6.14 (1 H, dd, J=7.5, 1.8 Hz), 6.49 (1 H, br), 6.55 (1 H, d, J=1.8 Hz), 6.83 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.27-7.34 (2 H, m), 7.43-7.51(2 H, m), 8.08 (1 H, s)

実施例 88

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

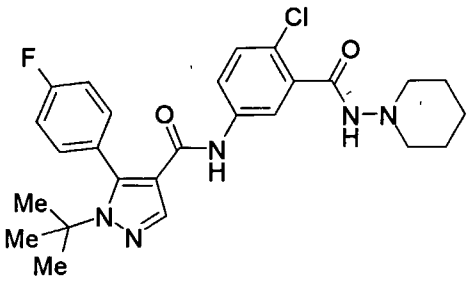


実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (83mg) および 1-アミノピロリジン塩酸塩 (25 mg) を DMF (2 ml)に溶解させ、N-メチルモルホリン (0.026 ml)、1-ヒドロキシベンズイミダゾール(32 mg) および WSC・HCl (46 mg) を室温で加えた。室温で 16 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=2/1→酢酸エチル)に付して精製して目的物を減圧濃縮後、生じた結晶をヘキサンで洗浄して、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 6.79 (1 H, s), 7.11-7.78 (7 H, m), 8.12 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 9.83 (1 H, s)

実施例 89

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(ピペリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

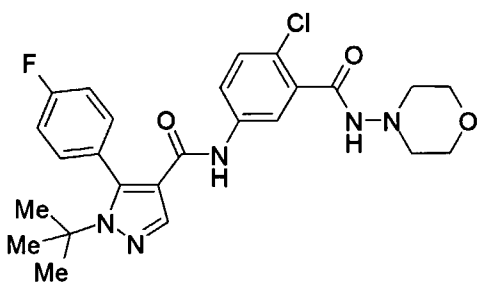


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(ピペリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(76 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39-1.44 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.57-1.66 (2 H, m), 1.70-1.81 (2 H, m), 2.78-2.92 (2 H, m), 6.96 (1 H, s), 7.15-7.33 (4 H, m), 7.34-7.41 (1 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.3, 5.1 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例 90

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(モルホリン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

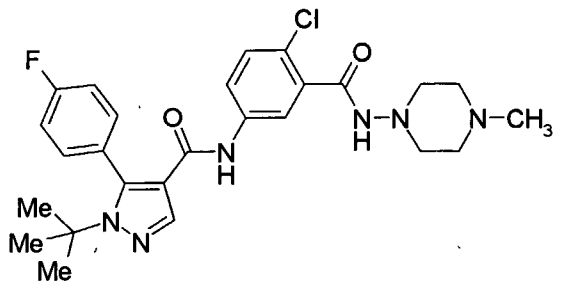


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(モルホリン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(91 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.73-2.89 (4 H, m), 3.58-3.72 (4 H, m), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.31-7.47 (3 H, m), 7.59-7.70 (2 H, m), 8.14 (1 H, s), 9.46 (1 H, s), 9.89 (1 H, s)

実施例 91

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[(4-メチルピペラジン-1-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

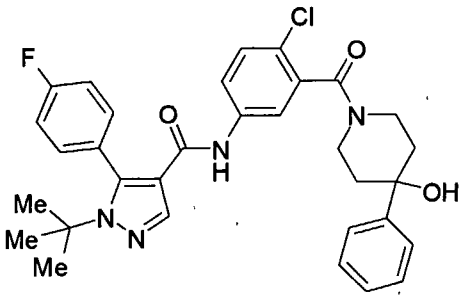


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[(4-メチルピペラジン-1-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(91 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 2.42 (3 H, s), 2.73-2.86 (4 H, m), 2.95-3.10 (4 H, m), 7.12-7.37 (4 H, m), 7.45 (3 H, dd, J=8.3, 5.5 Hz), 8.06 (1 H, s)

実施例 92

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

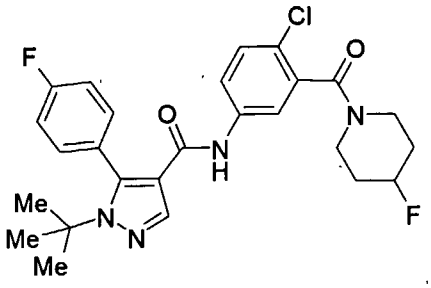


実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (0.2 g) および4-フェニルピペリジン-4-オール (85 mg) をDMF (5 ml)に溶解させ、1-ヒドロキシベンズイミダゾール (81 mg) および WSC・HCl (100 mg) を室温で加えた。室温で2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残留物をエタノール-ヘキサンで再結晶して、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (200 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.57-1.74 (2 H, m), 1.79-1.97 (2 H, m), 2.07-2.26 (2 H, m), 3.20-3.42 (2 H, m), 4.60-4.84 (1 H, m), 6.87-7.56 (12 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例93

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

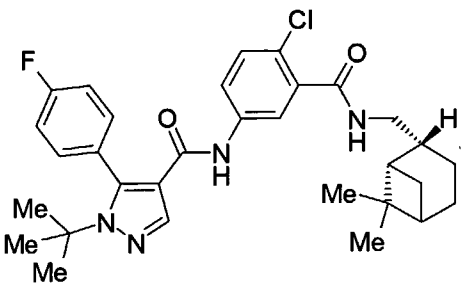


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(104 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.70-2.02 (4 H, m), 3.02-3.71 (4 H, m), 4.89 (1 H, d, J=48.4 Hz), 6.83-6.98 (1 H, m), 7.05-7.24 (2 H, m), 7.25-7.37 (2 H, m), 7.40-7.55 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 94

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[({[(1S,2R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



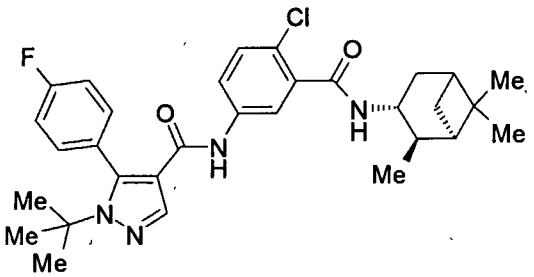
実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[({[(1S,2R)-6,6-ジメチル

ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 (3 H, s), 1.21 (3 H, s), 1.46 (9 H, s), 1.41-1.45 (1 H, m), 1.55-1.63 (2 H, m), 1.82-2.07 (5 H, m), 2.19-2.45 (2 H, m), 3.44 (2 H, t, J=6.8 Hz), 6.18 (1 H, br), 6.83 (1 H, br), 7.17-7.33 (4 H, m), 7.35-7.42 (1 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 8.04 (1 H, s)

実施例 95

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({[(1R,2R,3R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

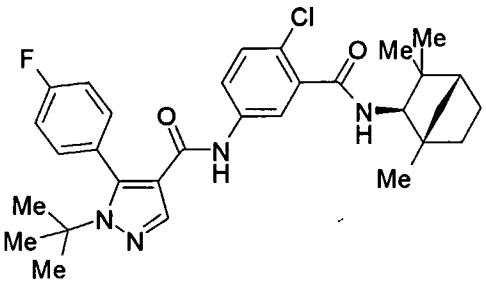


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({[(1R,2R,3R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(91 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.87 (1 H, d, J=10.0 Hz), 1.08 (3 H, s), 1.19 (3 H, d, J=7.2 Hz), 1.24 (3 H, s), 1.57-1.71 (2 H, m), 1.79-1.92 (2 H, m), 1.94-2.05 (1 H, m), 2.36-2.51 (1 H, m), 2.60-2.78 (1 H, m), 4.35-4.53 (1 H, m), 6.01 (1 H, d, J=8.5 Hz), 6.85 (1 H, s), 7.17-7.39 (5 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 8.04 (1 H, s)

実施例 96

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({[(1S,2R,4R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

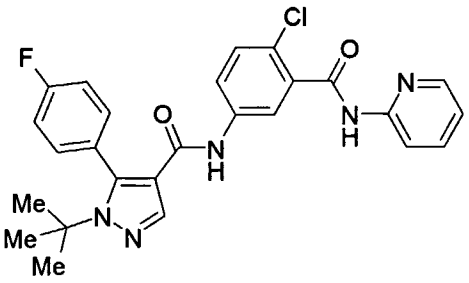


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({[(1S,2R,4R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(75 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 (3 H, s), 1.11 (3 H, s), 1.18 (3 H, s), 1.20-1.33 (4 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.54-1.61 (4 H, m), 1.62-1.85 (4 H, m), 3.80 (1 H, d, J=9.2 Hz), 6.18 (1 H, d, J=8.9 Hz), 6.84 (1 H, s), 7.14 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.21-7.34 (3 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.4, 5.2 Hz), 7.54 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.03 (1 H, s)

実施例 97

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(ピリジン-2-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

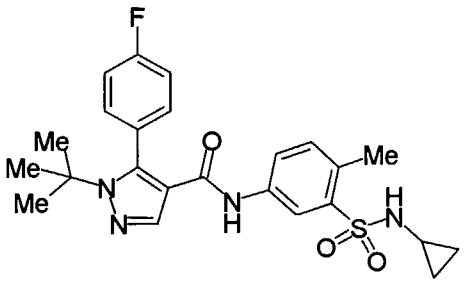


実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（83 mg）をTHF（2 ml）に溶解させ、DMF（1滴）およびオキザリルクロリド（0.023 ml）を室温で滴下した。同温度で30分撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣に2-アミノピリジン(19 mg)およびピリジン（2 ml）を加え、70℃で3時間撹拌した。冷却後、濃縮し、残渣を酢酸エチル-飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/1→2/1)に付して精製して目的物を減圧濃縮後、生じた結晶をヘキサンで洗浄して、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(ピリジン-2-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（52 mg）を白色結晶として得た。

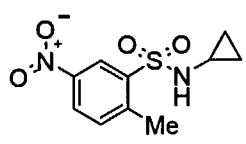
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 7.06-7.31 (3 H, m), 7.32-7.50 (3 H, m), 7.66 (1 H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 7.75-7.95 (2 H, m), 8.08-8.21 (1 H, m), 9.92 (1 H, s), 10.94 (1 H, s)

実施例98

1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



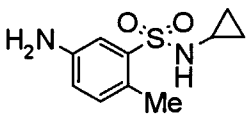
(1) N-シクロプロピル-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（2.0 g）のTHF（5 ml）溶液をシクロプロピルアミン（0.65 ml）およびトリエチルアミン(1.42 ml）のTHF（10 ml）の溶液に氷冷下で加えた。同温度で1 時間撹拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することによりN-シクロプロピル-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.75 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.46-0.65 (4 H, m), 2.36-2.43 (1 H, m), 2.75 (3 H, s), 5.05 (1 H, br), 7.51 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.87 (1 H, d, J=2.1 Hz)

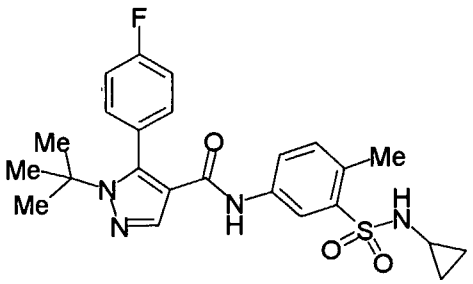
(2) 5-アミノ-N-シクロプロピル-2-メチルベンゼンスルホンアミド



実施例98-(1) で得られたN-シクロプロピル-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（0.3 g）の酢酸エチル（8 ml）溶液に窒素雰囲気下で10%Pd-C (40 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で2 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮し、残渣をヘキサンで洗浄することにより5-アミノ-N-シクロプロピル-2-メチルベンゼンスルホンアミド(0.25 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.50-0.60 (4 H, m), 2.22-2.31 (1 H, m), 3.49 (3 H, s), 3.77 (2 H, br), 4.86 (1 H, br), 6.77 (1 H, dd, J=8.1, 2.7 Hz), 7.08 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.38 (1 H, d, J=2.7 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

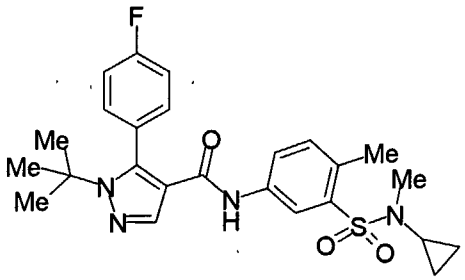


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (8 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.07 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 98-(2) で得られた 5-アミノ-N-シクロプロピル-2-メチルベンゼンスルホンアミド (0.18 g)、トリエチルアミン (0.32 ml) および THF(5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.35 g) を淡黄色結晶として得た。

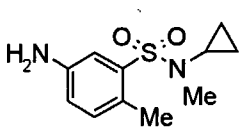
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.50-0.60 (4 H, m), 1.48(9 H, s), 2.20-2.31 (1 H, m), 2.53 (3 H, s), 4.88 (1 H, br), 6.82 (1 H, br), 7.17 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.39 (2 H, m), 7.42-7.53 (3 H, m), 7.60 (1 H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例 99

1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロプロピル(メチル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



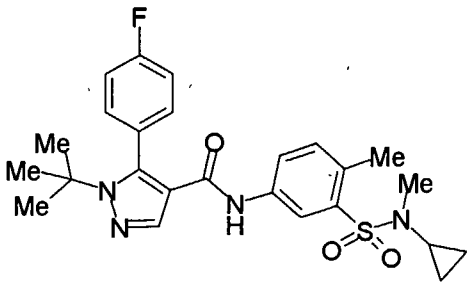
(1) 5-アミノ-N-シクロプロピル-N,2-ジメチルベンゼンスルホンアミド



実施例98-(1)で得られたN-シクロプロピル-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.32 g)をDMF(6 ml)に溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム(65 mg)を加えて15分撹拌した。ヨウ化メチル(0.117 ml)を加え、1.5時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(3:1)〕により精製し、次いでヘキサンで洗浄することにより、淡黄色固体(0.23 g)を得た。これを酢酸エチル(5 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で10%Pd-C(20 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で3時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(75:25-67:33)〕により精製し5-アミノ-N-シクロプロピル-N,2-ジメチルベンゼンスルホンアミド(0.19 g)を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.58-0.66 (4 H, m), 2.10-2.20(1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.84 (3 H, s), 6.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.29 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロプロピル(メチル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

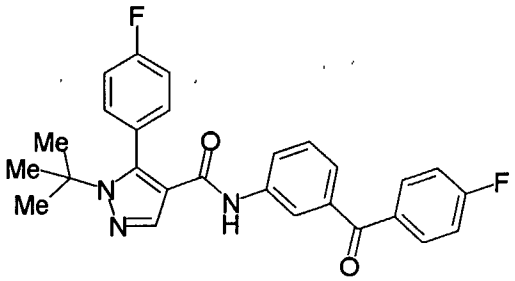


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.155 g)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(56 μl)を室温で滴下した。同温度で2時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例99-(1)で得られた5-アミノ-N-シクロプロピル-N,2-ジメチルベンゼンスルホンアミド(0.16 g)、トリエチルアミン(0.25 ml)およびTHF(3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-(3-{[シクロプロピル(メチル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.26 g)を白色結晶として得た。

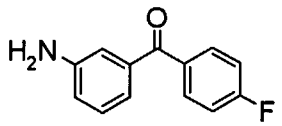
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.60-0.67 (4 H, m), 1.48 (9 H, s), 2.06-2.17 (1 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.84 (3 H, s), 6.74 (1 H, br), 7.15(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.34 (2 H, m), 7.40-7.51 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例100

1-tert-ブチル-N-[3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



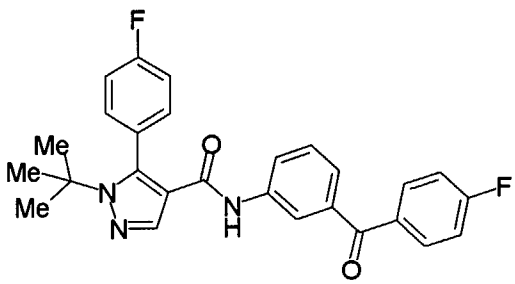
(1) (3-アミノフェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン



(4-フルオロフェニル)(3-ニトロフェニル)メタノン (0.5 g) をエタノール (10 ml)および水 (2.0 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.37 g)および鉄 (1.89 g) を加え、90℃で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより(3-アミノフェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン(0.31 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.82 (2 H, br), 6.85-6.91(1 H, m), 7.05-7.28 (5 H, m), 7.80-7.88 (2 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-[3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



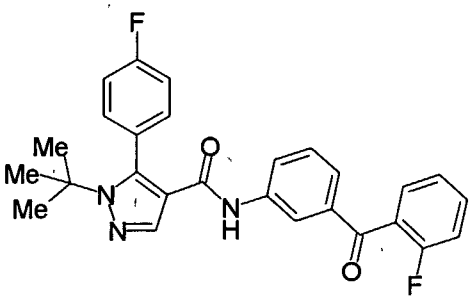
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.15 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) お

よびオキザリルクロリド（58 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（4 ml）に溶解した。この溶液を実施例100-(1)で得られた（3-アミノフェニル)(4-フルオロフェニル)メタノン（0.14 g)、トリエチルアミン（0.24 ml）およびTHF（4 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で4時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.45 g）を白色結晶として得た。

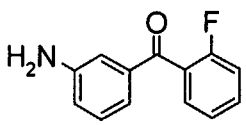
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 6.78 (1 H, br), 7.10-7.51 (10 H, m), 7.75-7.83 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例101

1-tert-ブチル-N-[3-(2-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) (3-アミノフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン

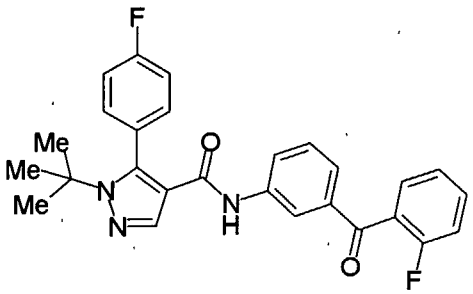


(2-フルオロフェニル)(3-ニトロフェニル)メタノン（0.5 g）をエタノール(10 ml)および水（2.0 ml）に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.11 g)および鉄（0.57 g）を加え、90℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、

水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンにより(3-アミノフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン(0.31 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (2 H, br), 6.86-6.92(1 H, m), 7.09-7.27 (5 H, m), 7.45-7.54 (2 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-[3-(2-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

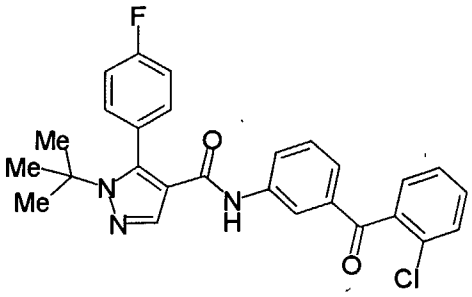


実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.23 g) を THF (3 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (90 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 101-(1)で得られた(3-アミノフェニル)(2-フルオロフェニル)メタノン (0.22 g)、トリエチルアミン (0.42 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[3-(2-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.37 g) を白色結晶として得た。

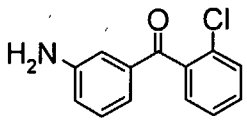
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 6.76 (1 H, br), 7.16 (1 H, t, J=8.7 Hz), 7.20-7.38 (6 H, m), 7.40-7.59 (5 H, m), 7.60-7.66 (1 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 102

1-tert-ブチル-N-[3-(2-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



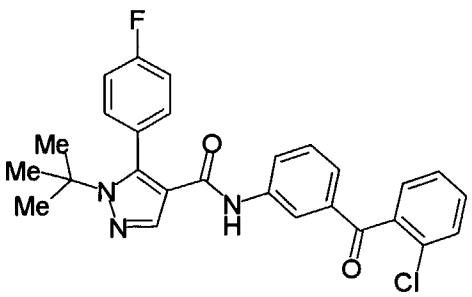
(1) (3-アミノフェニル)(2-クロロフェニル)メタノン



(2-クロロフェニル)(3-ニトロフェニル)メタノン (0.5 g) をエタノール (10 ml)および水 (2.0 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.11 g)および鉄 (0.53 g) を加え、90℃で5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンにより(3-アミノフェニル)(2-クロロフェニル)メタノン(0.25 g) を橙色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80 (2 H, br), 6.86-6.93(1 H, m), 7.05-7.12 (1 H, m), 7.14-7.26 (2 H, m), 7.30-7.47 (4 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-[3-(2-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

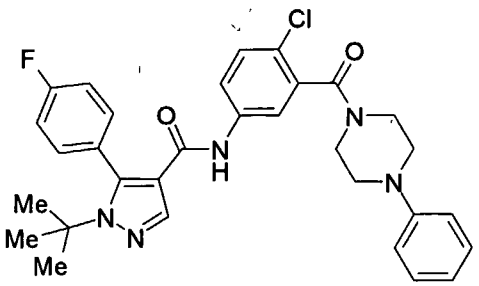


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.15 g)をTHF(3 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(57 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例102-(1)で得られた(3-アミノフェニル)(2-クロロフェニル)メタノン(0.15 g)、トリエチルアミン(0.24 ml)およびTHF(3ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[3-(2-クロロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.24 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 6.75 (1 H, br), 7.17-7.50 (11 H, m), 7.70-7.76 (1 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例103

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

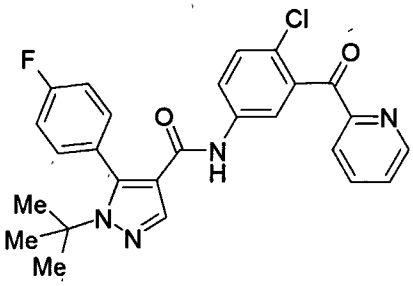


実施例88と同様にして、実施例16で合成した5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg)から1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(85 mg)を合成した。

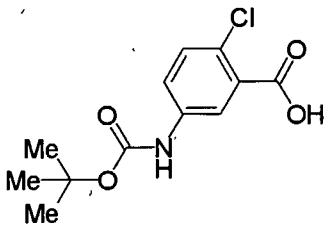
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.02-3.29 (6 H, m), 3.69-3.84 (2 H, m), 6.74-7.04 (2 H, m), 7.13-7.31 (3 H, m), 7.34-7.49 (3 H, m), 7.54-7.73 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 9.89 (1 H, s)

実施例 104

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



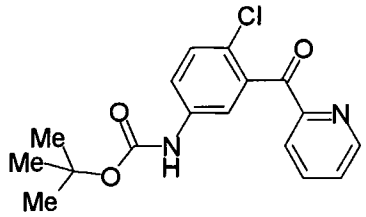
(1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸



5-アミノ-2-クロロ安息香酸 (1.85 g) の THF (150 ml) 溶液に二炭酸ジ tert-ブチル (5.45 ml) およびトリエチルアミン(3.31 ml) を加え、64 時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-10%硫酸水素カリウム水で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンおよびジイソプロピルエーテルで順次洗浄した。五酸化二リン上で減圧乾燥すると 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸(1.59 g) が白色結晶として得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 (9 H, s), 7.40 (1 H, d, J=8.9Hz), 7.50-7.59 (1 H, m), 7.96 (1 H, d, J=2.5 Hz), 9.65 (1 H, s), 13.35 (1 H, br)

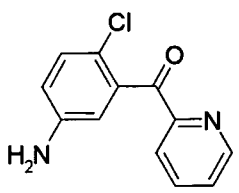
(2) [4-クロロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル



窒素気流中、-78℃でn-ブチルリチウム（1.6 M ヘキサン溶液、1.94 ml）を2-ブロモピリジン（0.33 ml）のエチルエーテル溶液（10ml）に滴下し、10分間同温度で攪拌した。本溶液に-78℃で実施例 104-(1) で得られた5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸(420 mg)、N,N-カルボニルジイミダゾール（301 mg)およびTHF（10 ml）から調製した[4-クロロ-3-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチルを滴下し、20分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(1:2 - 1:1)〕で精製することにより[4-クロロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル（53 mg）を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 6.67 (1 H, br), 7.33 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.42-7.58 (3 H, m), 7.83-7.97 (1 H, m), 8.13 (1 H, d, J=7.9Hz), 8.68 (1 H, d, J=5.5 Hz)

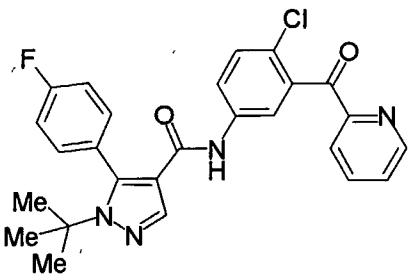
(3) (5-アミノ-2-クロロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン



実施例104-(2)で得られた[4-クロロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル(53 mg)をトルエン(4ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(0.06 ml)を加え、16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(5-アミノ-2-クロロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン(37 mg)が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.79 (2 H, br), 6.66-6.87 (2 H, m), 7.17 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40-7.56 (1 H, m), 7.80-7.95 (1 H, m), 8.09 (1 H, d, J=7.9 Hz), 8.70 (1 H, dd, J=3.9, 0.9 Hz)

(4) 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

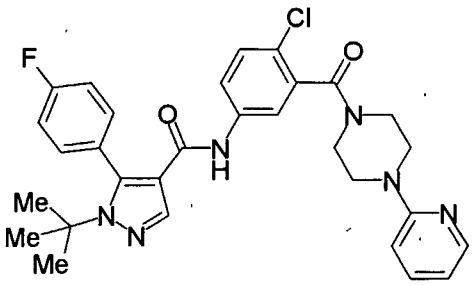


実施例79-(3)と同様にして、実施例2-(1)で合成した1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(42 mg)および実施例104-(3)で合成した(5-アミノ-2-クロロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン(37 mg)から1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(42 mg)が得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 7.24 (2 H, t, J=8.8Hz), 7.33-7.50 (3 H, m), 7.60-7.81 (3 H, m), 7.99-8.19 (3 H, m), 8.65 (1 H, d, J=4.5 Hz), 9.92 (1 H, s)

実施例105

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

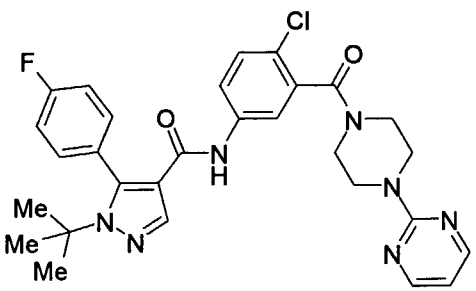


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(85 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.19-3.28 (2 H, m), 3.44-3.80 (6 H, m), 6.59-6.73 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.25 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.41 (3 H, dd, J=5.8, 2.8 Hz), 7.50-7.74 (3 H, m), 8.12 (2 H, s), 9.90 (1 H, br)

実施例 106

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

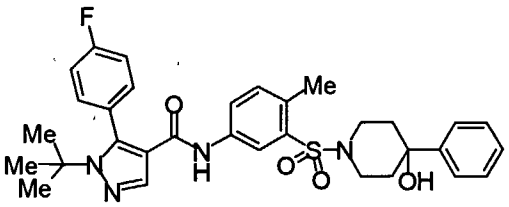


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(106 mg) を合成した。

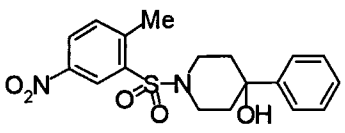
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.17-3.27 (2 H, m), 3.63-3.91 (6 H, m), 6.66 (1 H, t, J=4.8 Hz), 7.25 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.34-7.48(3 H, m), 7.55-7.72 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.38 (2 H, d, J=4.7 Hz), 9.90 (1 H, s)

実施例 107

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール

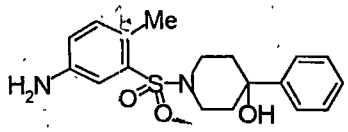


4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (752 mg) 及びトリエチルアミン (0.62 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に氷冷下で、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.00 g) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を 0.5N 塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール（1.46g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (1 H, s), 1.83-1.89 (2 H, m), 2.12-2.32 (2 H, m), 2.78 (3 H, s), 3.18-3.35 (2 H, m), 3.68-3.89 (2 H, m), 7.27-7.34 (1 H, m), 7.35-7.43 (2 H, m), 7.43-7.50 (2 H, m), 7.53 (1 H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.3, 2.45 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.45 Hz)

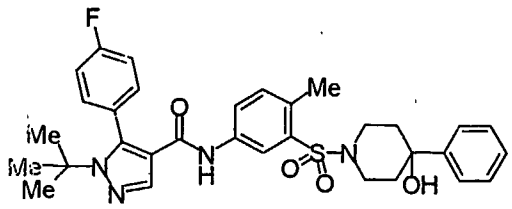
(2) 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール



10%パラジウム炭素（50%水含有）（139 mg）の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 107-(1) で得られた 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール(1.42 g) の酢酸エチル（15 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール(1.3 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (1 H, s), 1.77-1.83 (2 H, m), 2.08-2.28 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 3.05-3.24 (2 H, m), 3.61-3.84 (4 H, m), 6.77 (1 H, dd, J=8.10, 2.64 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.10 Hz), 7.27-7.33 (2 H, m), 7.37(2 H, t, J=7.44 Hz), 7.42-7.49 (2 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



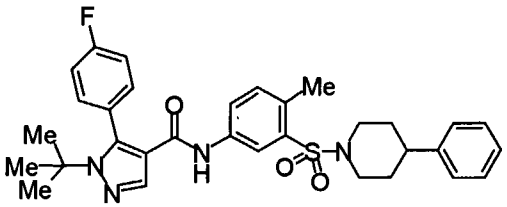
実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (151 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.50 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、実施例 107-(2)で得られた 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール (200mg) 及びトリエチルアミン (0.63 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:2－1:4)〕で精製後、メタノール－クロロホルム－n-ヘキサン(1:9:10)で再結晶し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (120.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.63-1.71 (2 H, m), 1.85-1.93 (2 H, m), 2.92 (2 H, t, J=13.2 Hz), 3.49 (2 H, d, J=13.2 Hz), 7.23-7.38 (6 H, m), 7.39-7.44 (3 H, m), 7.44 (1 H, d, J=2.45 Hz), 7.76 (1 H, dd, J=8.10, 2.45 Hz), 8.10 (1 H, d, J=2.45 Hz), 8.13 (1 H, s)

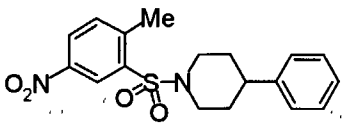
融点：250.7-251.4℃ (分解)

実施例 108

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



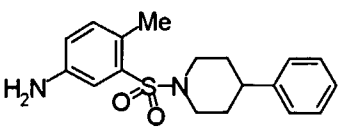
(1) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン



4-フェニルピペリジン (733 mg) 及びトリエチルアミン (0.63 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1.07 g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン (1:3) で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン(781 mg) を白色針状結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73-1.88 (2 H, m), 1.93-1.98 (2 H, m), 2.63 (1 H, tt, J=12.3, 3.5 Hz), 2.78 (3 H, s), 2.83-2.92 (2 H, m), 3.92-3.97 (2 H, m), 7.16-7.24 (3 H, m), 7.28-7.35 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.5 Hz)

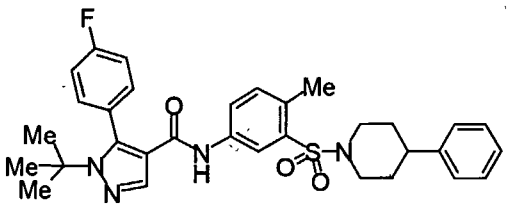
(2) 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]アニリン



10%パラジウム炭素（50%水含有）（98 mg）の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 108-(1) で得られた 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン(734 mg) の酢酸エチル（10 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3－1:9)〕で精製し、4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]アニリン（678 mg）を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70-1.80 (2 H, m), 1.85-1.94 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.54-2.62 (1 H, m), 2.72 (2 H, td, J=12.1, 2.6 Hz), 3.75 (2 H, br), 3.87 (2 H, d, J=12.1 Hz), 6.77 (1 H, dd, J=8.1, 2.54 Hz), 7.10 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.15-7.25 (3 H, m), 7.27-7.34 (3 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



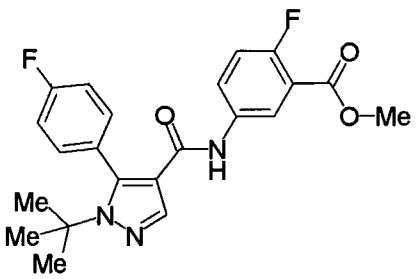
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（200 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.04 ml) のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.666 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml) に溶かし、実施例 108-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]アニリン（252.0 mg）のテトラヒドロフラン(10 ml) 溶液及びトリエチルアミン（0.83 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水-酢酸エチルの混合液にあけ、析出した沈殿をろ取し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-

メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(268.4 ml) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.52-1.67 (2 H, m), 1.76-1.89 (2 H, m), 2.58-2.70 (3 H, m), 3.69 (2 H, d, J=11.9 Hz), 7.15-7.37 (8 H, m), 7.39-7.47 (2 H, m), 7.81 (1 H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 8.07 (1 H, d, J=2.2Hz), 8.14 (1 H, s), 9.91 (1 H, s)

実施例 109

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル

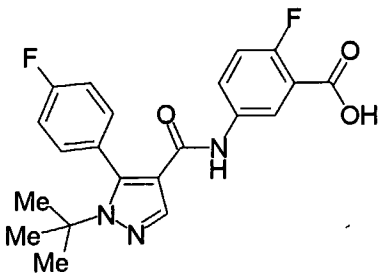


1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.95 g)、5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル(Platz,M.S. et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 2034) (1.58 g) をDMF (30 ml)およびジクロロメタン (30ml) に溶解させ、N-メチルイミダゾール (0.89 ml) およびWSC (2.15 g) を室温で加えた。同温度で64 時間撹拌後、減圧濃縮し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、生じた結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄すると、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル(4.01g) が白色結晶として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.72 (1 H, br), 7.01 (1 H, dd, J=10.1, 8.9 Hz), 7.32 (2 H, t, J=8.5 Hz), 7.43-7.57 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 110

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸

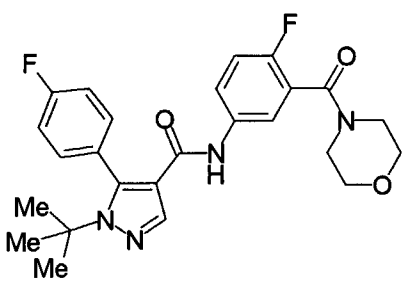


実施例 109 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチルの THF(50 ml)およびメタノール (50 ml)の溶液に 1N 水酸化ナトリウム (11.6 ml) を加え、3 時間加熱還流した。冷却後、1 N 塩酸 (11.6 ml)を加え濃縮した。残留物に水を加え、生成した結晶をろ取し、水、ヘキサンで順次洗浄した後、五酸化二リン上で減圧乾燥し、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(3.72 g) が白色結晶として得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9 H, s), 7.18 (1 H, dd, J=10.6, 9.0 Hz), 7.25 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.36-7.48 (1 H, m) 7.67-7.87 (1 H, m), 8.11 (1 H, dd, J=7.1, 3.3Hz), 8.13 (1 H, s), 9.85 (1 H, s)

実施例 111

1-tert-ブチル-N-[4-フルオロ-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

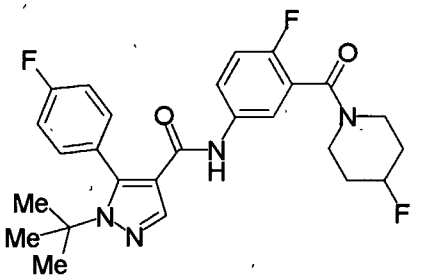


実施例88と同様にして、実施例110で合成した5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(80 mg)から1-tert-ブチル-N-[4-フルオロ-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(82 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 3.23-3.37 (2 H, m), 3.56-3.67 (2 H, m), 3.72-3.81 (4 H, m), 6.82 (1 H, br), 6.95 (1 H, t, J=8.9Hz), 7.09-7.20 (1 H, m), 7.23 (1 H, dd, J=5.8, 2.7 Hz), 7.28-7.34 (2 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 8.04 (1 H, s)

実施例112

1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

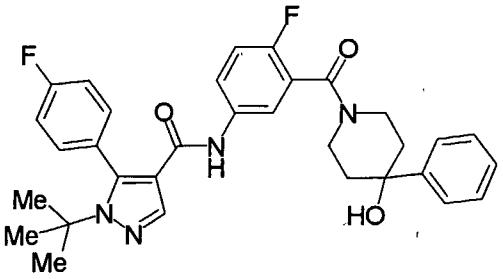


実施例88と同様にして、実施例110で合成した5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(80 mg)から1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(61 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.73-2.03 (4 H, m), 3.14-3.70 (3 H, m), 3.93-4.13 (1 H, m), 4.72-5.06 (1 H, m), 6.88 (1 H, br), 6.94 (1 H, t, J=8.9 Hz), 7.07-7.26 (2 H, m), 7.27-7.35 (2 H, m), 7.42-7.53 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例113

1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

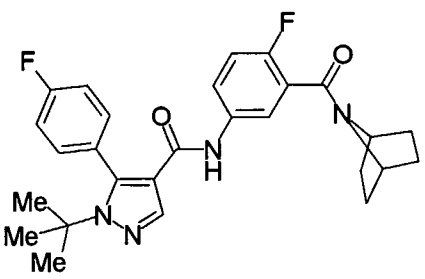


実施例88と同様にして、実施例110で合成した5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(80 mg)から1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(110 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.66-1.92 (3 H, m), 2.06-2.20 (1 H, m), 3.22-3.69 (3 H, m), 4.60-4.74 (1 H, m), 6.94 (1 H, t, J=8.9Hz), 6.97 (1 H, br), 7.13-7.33 (5 H, m), 7.38 (2 H, t, J=7.4 Hz), 7.42-7.52 (4 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例114

N-[3-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イルカルボニル)-4-フルオロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

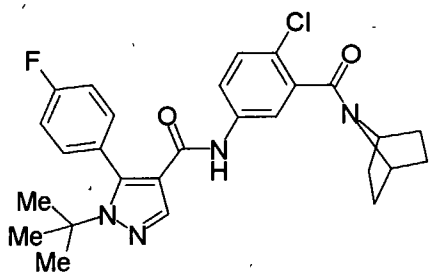


実施例 88 と同様にして、実施例 110 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(80 mg) から N-[3-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イルカルボニル)-4-フルオロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.48-1.61 (4 H, m), 1.70-2.00 (4 H, m), 3.72-3.91 (1 H, m), 4.75 (1 H, t, J=4.5 Hz), 6.91 (1 H, s), 6.95 (1 H, t, J=9.0 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=5.8, 2.7 Hz), 7.22-7.35 (3 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.5, 5.3 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例 115

N-[3-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イルカルボニル)-4-クロロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

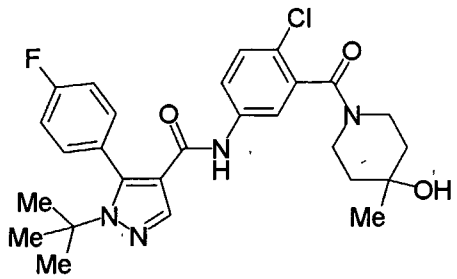


実施例 88 と同様にして、実施例 16 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から N-[3-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イルカルボニル)-4-クロロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(89 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.48-1.59 (4 H, m), 1.71-1.97 (4 H, m), 3.66 (1 H, t, J=4.5 Hz), 4.79 (1 H, t, J=4.6 Hz), 6.83 (1 H, br), 7.06 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.11-7.18 (1 H, m), 7.18-7.24 (1 H, m), 7.28-7.35 (2 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例 116

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

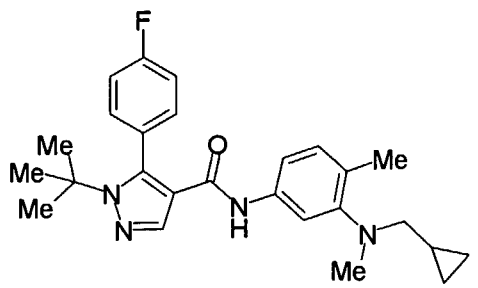


実施例 88-(3)と同様にして、実施例 16 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(83 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(76 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, s) 1.46 (9 H, s), 1.56-1.76(4 H, m), 3.07-3.49 (3 H, m), 4.26-4.44 (1 H, m), 6.91-7.36 (5 H, m), 7.40-7.54(2 H, m), 8.06 (1 H, d, J=2.5 Hz)

実施例 117

1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



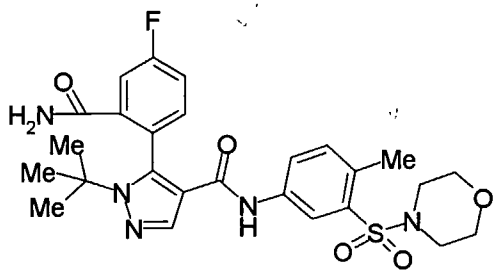
実施例 87 で得られた 1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキ

サミド(70 mg) および炭酸カリウム (35 mg) のDMF (5 ml) 溶液にヨウ化メチル (12 μl) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(87:13-80:20)〕により精製しヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-{3-[(シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(57 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.05-0.13 (2 H, m), 0.42-0.52 (2 H, m), 0.80-0.92 (1 H, m), 1.47 (9 H, s), 2.21 (3 H, s), 2.64 (2 H, d, J=6.3 Hz), 2.70 (3 H, s), 6.46-6.55 (2 H, m), 6.91-6.97 (2 H, m), 7.26-7.33 (2 H, m), 7.45-7.60 (2 H, m), 8.08 (1 H, s)

実施例 118

5-[2-(アミノカルボニル)-4-フルオロフェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



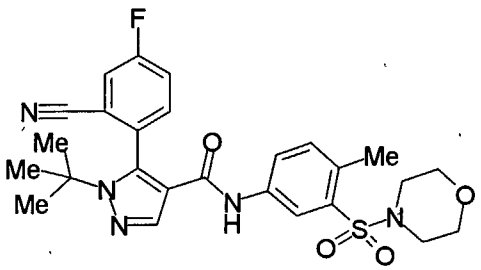
実施例 66 で得られた 2-[1-tert-ブチル-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-5-フルオロ安息香酸(1.3 g)、WSC (0.86 g) およびHOBtアンモニウム塩 (0.86 g) のDMF (20 ml) 溶液を室温で2 日間撹拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた

残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-[2-(アミノカルボニル)-4-フルオロフェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.11 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (9 H, s), 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.60-3.80 (4 H, m), 5.58 (1 H, br), 7.10-7.40 (3 H, m), 7.44 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.70-7.81 (2 H, m), 7.87 (1 H, s)

実施例 119

1-tert-ブチル-5-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

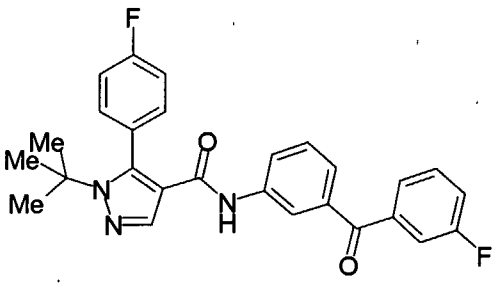


実施例 118 で得られた 5-[2-(アミノカルボニル)-4-フルオロフェニル]-1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.6 g)、アリルブロミド (0.76 ml)、CDI (0.36 g)およびアセトニトリル (20 ml) の混合物を加熱還流下で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈して、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(67:33-60:40)〕により精製し酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(2-シアノ-4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.31 g) を白色結晶として得た。

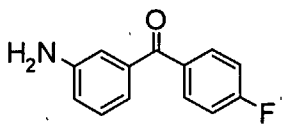
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.50 (9/2 H, s), 1.52 (9/2H, s), 2.55 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.60-3.75 (4 H, m), 7.19-7.53 (4 H, m), 7.60 (1 H, br), 7.71-7.85 (2 H, m), 7.91 (1 H, s)

実施例 120

1-tert-ブチル-N-[3-(3-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



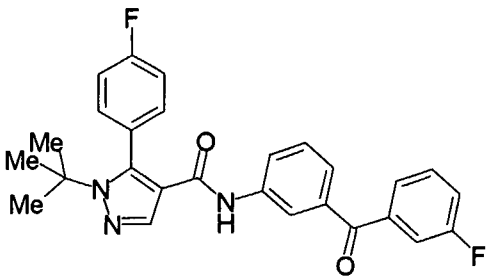
(1) (3-アミノフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン



(3-フルオロフェニル)(3-ニトロフェニル)メタノン (0.5 g) をエタノール (10 ml)および水 (2.0 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.12 g) および鉄 (0.57 g) を加え、90℃で3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(80:20-75:25)〕により精製し(3-アミノフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン (0.35 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.82 (2 H, br), 6.86-6.94 (1 H, m), 7.20-7.32 (2 H, m), 7.40-7.60 (3 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-[3-(3-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

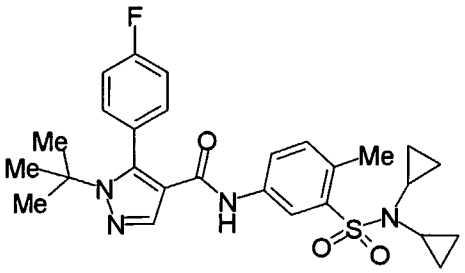


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (78 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (4 ml) に溶解した。この溶液を実施例 120-(1) で得られた (3-アミノフェニル)(3-フルオロフェニル)メタノン (0.19 g)、トリエチルアミン (0.32 ml) および THF (4ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20-75:25)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[3-(3-フルオロベンゾイル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.28 g) を白色結晶として得た。

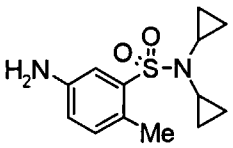
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 7.20-7.60 (12 H, m), 8.08 (1 H, s)

実施例 121

1-tert-ブチル-N-{3-[(ジシクロプロピルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



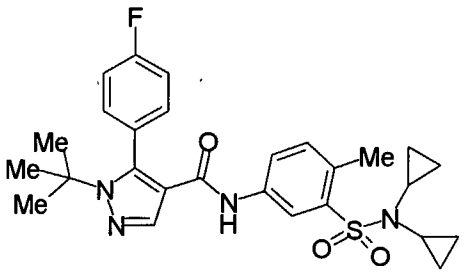
(1) 5-アミノ-N,N-ジシクロプロピル-2-メチルベンゼンスルホンアミド



文献記載の方法（J. Med. Chem., 1986, 29, 1046）に基づき合成した粗ジシクロプロピルアミンを2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.76 g)およびトリエチルアミン（0.9 ml）のTHF（10 ml）溶液に氷冷下で加え、4時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)〕により精製し、N,N-ジシクロプロピル-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（0.26 g）を無色油状物として得た。これを酢酸エチル(5 ml)に溶解し、窒素雰囲気下で10% Pd-C（30 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で3時間撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより5-アミノ-N,N-ジシクロプロピル-2-メチルベンゼンスルホンアミド(0.14 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.60-0.81 (8 H, m), 2.20-2.30 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.74 (2 H, br), 6.77 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-{3-[(ジシクロプロピルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

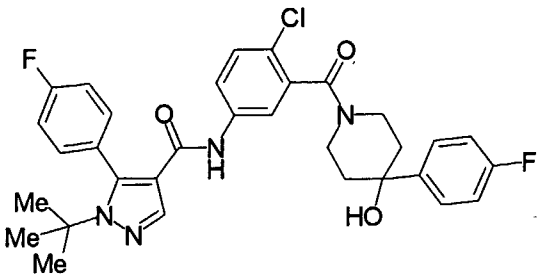


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.12 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (53 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 121-(1)で得られた 5-アミノ-N,N-ジシクロプロピル-2-メチルベンゼンスルホンアミド (0.14 g)、トリエチルアミン (0.2 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-{3-[(ジシクロプロピルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.22 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.60-0.82 (8 H, m), 1.47 (9 H, s), 2.15-2.24 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 6.74 (1 H, br), 7.14 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.25-7.33 (2 H, m), 7.44-7.52 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 122

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 88 と同様にして、実施例 16 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(100 mg) から 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(121 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.55-1.93 (4 H, m), 3.19-3.69 (3 H, m), 4.58-4.80 (1 H, m), 6.83-7.13 (4 H, m), 7.17-7.36 (3 H, m), 7.37-7.53 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

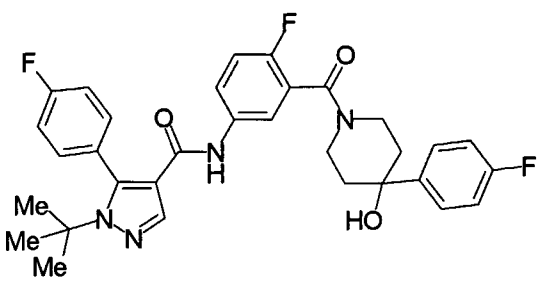
元素分析値：$C_{32}H_{31}ClF_2N_4O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%)：C, 63.84; H, 5.36; N, 9.31.

実測値(%)：C, 63.95; H, 5.43; N, 9.20.

実施例 123

1-tert-ブチル-N-(4-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



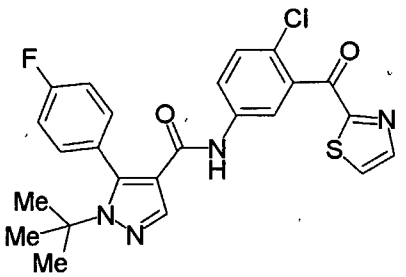
実施例 88 と同様にして、実施例 110 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安

息香酸(80 mg) から 1-tert-ブチル-N-(4-フルオロ-3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(29 mg) を合成した。

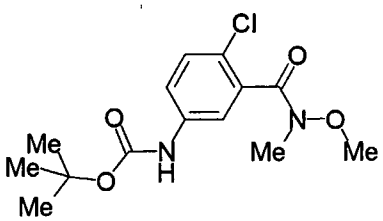
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.64-1.91 (3 H, m), 2.05-2.17 (1 H, m), 3.18-3.65 (3 H, m), 4.57-4.77 (1 H, m), 6.86 (1 H, br), 6.95 (1 H, t, J=8.9 Hz), 7.05 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.21-7.33 (3 H, m), 7.40-7.53(5 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例 124

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) (4-クロロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル

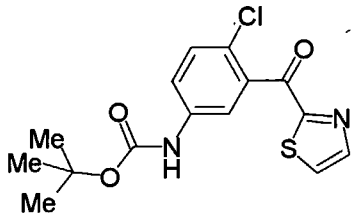


実施例 104-(1) で得られた 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸 (1.00 g)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(395 mg) の DMF (20 ml) 溶液に BOP (1.95 g) および N-メチルモルホリン (1.34 ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10%硫酸水素カリウム水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(4-クロロ-3-

{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (1.15 g) が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9 H, s), 3.37 (3 H, s), 3.51 (3 H, s), 6.56 (1 H, br), 7.27-7.48 (3 H, m)

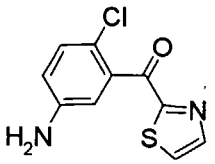
(2) [4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル



窒素気流中、-78℃で n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、2.50 ml) を 2-ブロモチアゾール (0.39 ml) のエチルエーテル溶液(10 ml) に滴下し、30 分間同温度で攪拌した。本溶液に-78℃で実施例 124-(1) で得られた (4-クロロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(573mg) の THF (15 ml) 溶液を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。室温で 15 分間攪拌後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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/酢酸エチル (3:1 → 2:1)〕で精製することにより [4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル(526 mg) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.50 (9 H, s), 6.61 (1 H, br), 7.38 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.45-7.54 (1 H, m), 7.69 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.76 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.06 (1 H, d, J=3.0 Hz)

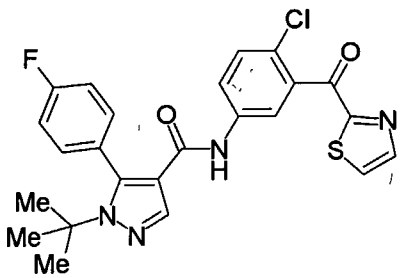
(3) (5-アミノ-2-クロロフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノン



実施例124-(2)で得られた[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル(526 mg)をトルエン(10 ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1.5 ml)を加え、16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(5-アミノ-2-クロロフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノン(369 mg)が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.80 (2 H, br), 6.76 (1 H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 6.91 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.75 (1 H, d, J=3.0Hz), 8.06 (1 H, d, J=3.0 Hz)

(4) 1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例79-(3)と同様にして、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(113 mg)および実施例124-(3)で合成した(5-アミノ-2-クロロフェニル)(1,3-チアゾール-4-イル)メタノン(103 mg)から1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(125 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 6.75 (1 H, s), 7.20-7.36 (4 H, m), 7.43-7.56 (3 H, m), 7.77 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.00-8.11 (2 H, m)

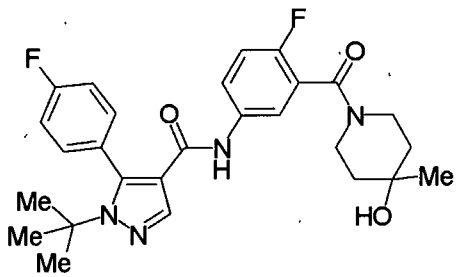
元素分析値：$C_{24}H_{20}ClFN_4O_2S$ として

計算値(%)：C, 59.69; H, 4.17; N, 11.60.

実測値(%)：C, 59.52; H, 4.30; N, 11.32.

実施例 125

1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

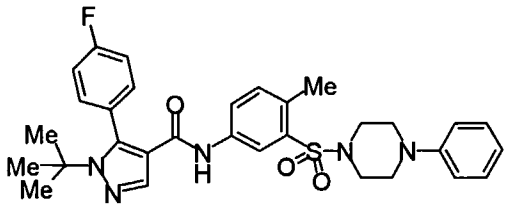


実施例 88 と同様にして、実施例 110 で合成した 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(80 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(50 mg) を合成した。

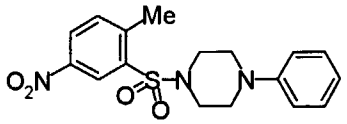
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (3 H, s), 1.46 (9 H, s), 1.50-1.70 (4 H, m), 3.15-3.40 (3 H, m), 4.28-4.38 (1 H, m), 6.81 (1 H, br), 6.94 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.16 (1 H, s), 7.18-7.35 (4 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 8.04 (1 H, s)

実施例 126

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



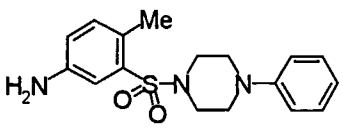
(1) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペラジン



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (846.0 mg)及びトリエチルアミン (0.50 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下で1-フェニルピペラジン(582.0 mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン(1.09 g) を黄色針状結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 2.78 (3 H, s), 3.21-3.29 (4 H, m), 3.38-3.46 (4 H, m), 6.88-6.95 (3 H, m), 7.25 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, J=8.29 Hz), 8.32 (1 H, d, J=8.29 Hz), 8.77 (1 H, s)

(2) 4-メチル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]アニリン



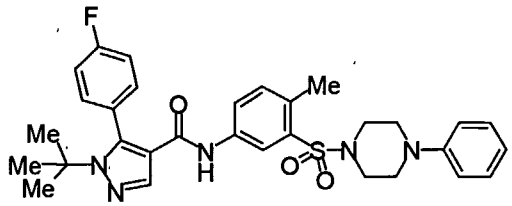
10%パラジウム炭素 (50%水含有) (430 mg) の酢酸エチル (20 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 126-(1) で得られた1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペラジン(1.09 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結

晶し、4-メチル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]アニリン (942.0 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 2.52 (3 H, s), 3.19-3.25 (4 H, m), 3.28-3.35 (4 H, m), 3.76 (2 H, br), 6.78 (1 H, dd, J=8.2, 2.5 Hz), 6.85-6.95 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.24-7.29 (3 H, m)

融点: 129.0-130.0℃

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



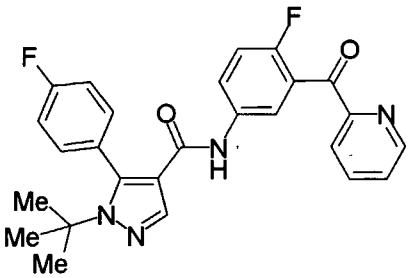
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (178.4 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.59 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml) に溶かし、実施例 126-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]アニリン (225.0 mg)及びトリエチルアミン(0.739 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水-酢酸エチルの混合液にあけ、析出した沈殿をろ取し、10%炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(331.9 ml) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.16 (8 H, s), 6.81(1 H, t, J=7.3 Hz), 6.92 (2 H, d, J=7.7 Hz), 7.16-7.37 (5 H, m), 7.38-7.46 (2 H, m), 7.81 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 8.08 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.94 (1 H, s)

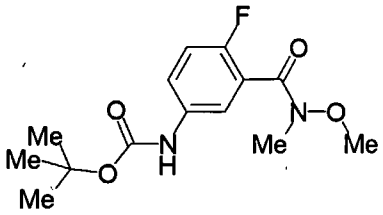
融点: 274.2℃(分解)

実施例 127

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



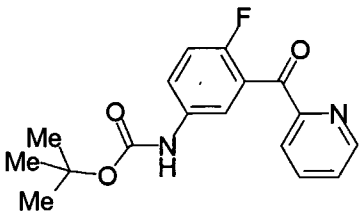
(1) (4-フルオロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル



5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸 (1.50 g)および N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (631 mg), の DMF(30 ml) 溶液に BOP (3.13 g) および N-メチルモルホリン (2.14 ml) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10%硫酸水素カリウム水、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(4-フルオロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.59 g) が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9 H, s), 3.33 (3 H, s), 3.58 (3 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.03 (1 H, t, J=8.9 Hz), 7.35-7.49 (2 H, m)

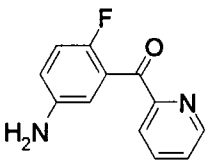
(2) [4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル



窒素気流中、-78℃でn-ブチルリチウム（1.6 M ヘキサン溶液、1.50 ml）を2-ブロモピリジン（0.35 ml）のエチルエーテル溶液（10ml）に滴下し、10分間同温度で撹拌した。本溶液に-78℃で実施例127-(1)で得られた(4-フルオロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(500 mg)のTHF（10 ml）溶液を滴下し、同温度で1時間撹拌した。室温で15分間撹拌後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶をろ取し、乾燥することにより[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル(435 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 6.56 (1 H, br), 7.05 (1 H, t, J=9.1 Hz), 7.41-7.51 (1 H, m), 7.54 (1 H, dd, J=5.7, 2.8 Hz), 7.58-7.70(m, 1 H), 7.83-7.94 (1 H, m), 8.00-8.09 (1 H, m), 8.68 (1 H, d, J=4.7 Hz)

(3) (5-アミノ-2-フルオロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン

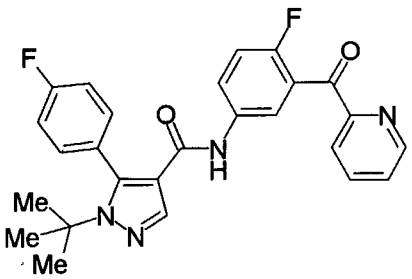


実施例127-(2)で得られた[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル（435 mg）をトルエン(10 ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸（1.4 ml）を加え、8時間撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗

浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン(164 mg) が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.45 (2 H, br), 6.74-6.98 (3 H, m), 7.38-7.55 (1 H, m), 7.81-7.94 (1 H, m), 7.98-8.09 (1 H, m), 8.64-8.76 (1 H, m)

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

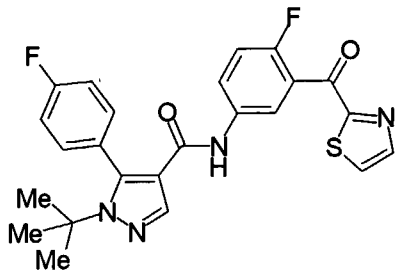


実施例 79-(3) と同様にして、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (120 mg) および実施例 127-(3) で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン(99 mg) から 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(101 mg) を合成した。

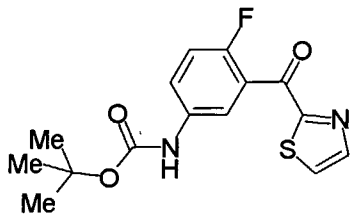
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 6.73 (1 H, s), 7.01 (1 H, t, J=9.1 Hz), 7.22 (1 H, dd, J=5.8, 2.7 Hz), 7.25-7.37 (2 H, m), 7.42-7.61(4 H, m), 7.82-7.96 (1 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (1 H, s), 8.60-8.74(1 H, m)

実施例 128

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



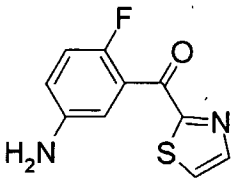
(1) [4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル



窒素気流中、-78℃で n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、2.50 ml) を 2-ブロモチアゾール (0.39 ml) のエチルエーテル溶液 (5ml) に滴下し、30 分間同温度で攪拌した。本溶液に-78℃で実施例 127-(1) で得られた (4-フルオロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル(500mg) の THF (15 ml) 溶液を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。室温で 15 分間攪拌後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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/酢酸エチル(3:1 → 2:1)〕で精製することにより [4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸 tert-ブチル (492mg) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9 H, s), 6.55 (1 H, s), 7.13 (1 H, t, J=9.3 Hz), 7.57-7.69 (1 H, m), 7.75 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.82 (1 H, dd, J=5.75, 3.0 Hz), 8.07 (1 H, d, J=3.0 Hz)

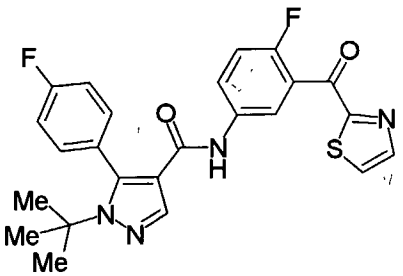
(2) (5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノン



実施例128-(1)で得られた[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]カルバミン酸tert-ブチル(492 mg)をトルエン(12 ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1.5 ml)を加え、16時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノン(340 mg)が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.22 (2 H, br), 6.77-6.90 (1 H, m), 6.94-7.06 (1 H, m), 7.13 (1 H, dd, J=5.4, 2.9 Hz), 7.74 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.07 (1 H, d, J=3.0 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

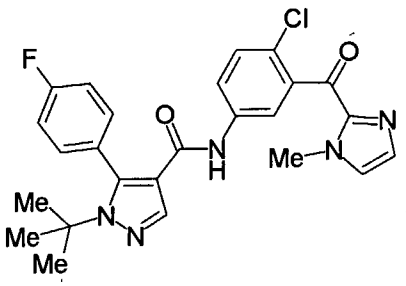


実施例79-(3)と同様にして、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(97 mg)および実施例128-(2)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノン(82 mg)から1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(82 mg)を合成した。

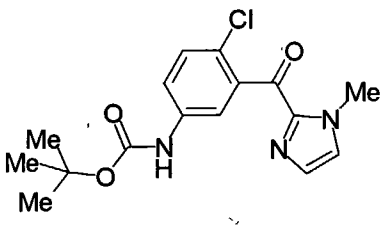
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 6.75 (1 H, s), 7.06 (1 H, t, J=9.2 Hz), 7.28-7.37 (2 H, m), 7.43-7.53 (3 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=5.8, 2.8 Hz), 7.76 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.03-8.14 (2 H, m)

実施例 129

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) {4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル

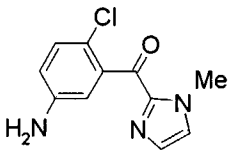


窒素気流中、-78℃で n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、2.30 ml) を N-メチルイミダゾール (0.32 ml) の THF 溶液 (15ml) に滴下し、10 分間同温度で攪拌した。本溶液に-78℃で実施例 124-(1) で得られた(4-クロロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル (573 mg) の THF (15 ml) 溶液を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。室温で 15 分間攪拌後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶をろ取し、乾燥することにより{4-クロロ-3-[(1-メチ

ル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (460 mg) を白色プリズム晶として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 4.12 (3 H, s), 6.81 (1 H, s), 7.12 (1 H, s), 7.21 (1 H, s), 7.31 (1 H, d, J=8.7 Hz,), 7.38-7.45 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, J=2.5 Hz)

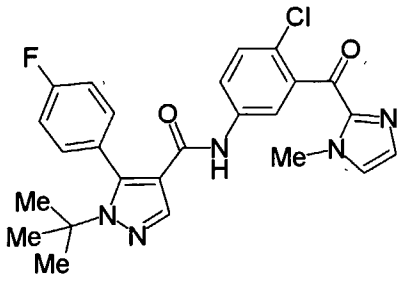
(2) (5-アミノ-2-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン



実施例 129-(1) で得られた{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル (460mg) をトルエン (22 ml) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1.6 ml) を加え、16 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると (5-アミノ-2-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン (323 mg) が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.27 (2 H, br), 4.12 (3 H, s), 6.70 (1 H, dd, J=8.5, 2.8 Hz), 6.82 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.11 (1 H, s), 7.14-7.20 (1 H, m), 7.21 (1 H, s)

(3) 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

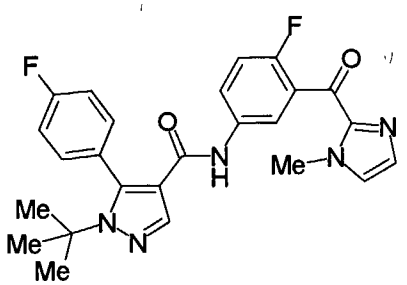


実施例 79-(3)と同様にして、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (123 mg) および実施例 129-(2)で合成した(5-アミノ-2-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン (92 mg) から 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(163 mg) を合成した。

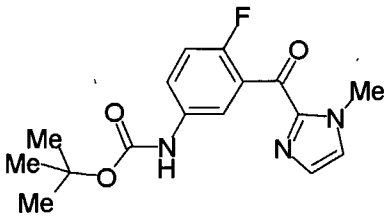
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 4.11 (3 H, s), 6.79 (1 H, br), 7.12 (1 H, s), 7.16-7.22 (2 H, m), 7.24-7.32 (3 H, m), 7.40 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.46 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 8.03 (1 H, s)

実施例 130

1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



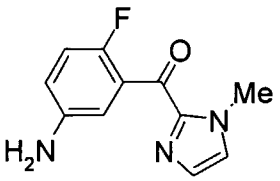
(1) {4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}カルバミン酸 tert-ブチル



窒素気流中、-78℃でn-ブチルリチウム（1.6 Mヘキサン溶液、1.50 ml）をN-メチルイミダゾール（0.20 ml）のTHF溶液（5ml）に滴下し、10分間同温度で攪拌した。本溶液に-78℃で実施例127-(1)で得られた(4-フルオロ-3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)カルバミン酸tert-ブチル（318 mg）のTHF（15 ml）溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した。室温で15分間攪拌後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶をろ取し、乾燥することにより{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（240 mg）を白色プリズム晶として得た。

1H NMR（300 MHz、$CDCl_3$）δ ppm 1.49（9 H, s）, 4.10（3 H, s）, 6.67（1 H, s）, 7.07（1 H, t, J=9.1 Hz）, 7.11（1 H, s）, 7.21（1 H, s）, 7.49-7.59（1 H, m）, 7.65（1 H, dd, J=5.8, 2.8 Hz）

(2) (5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン

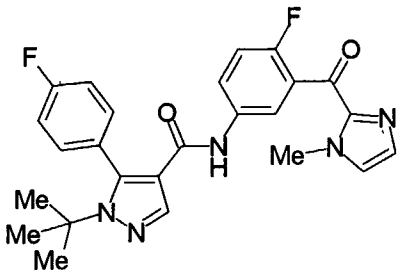


実施例130-(1)で得られた{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}カルバミン酸tert-ブチル（240mg）をトルエン（12 ml）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（0.9 ml）を加え、18時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽

出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン(164 mg)が淡黄色油状物として得られた。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.51 (2 H, br), 4.10 (3 H, s), 6.72-6.82 (1 H, m), 6.94 (1 H, d, J=9.6 Hz), 6.96-7.02 (1 H, m), 7.11 (1 H, s), 7.21 (1 H, s)

(3) 1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

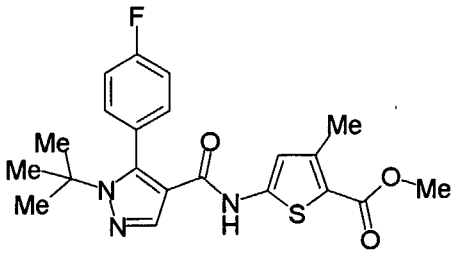


実施例 79-(3)と同様にして、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (118 mg) および実施例 130-(2)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン (82 mg) から1-tert-ブチル-N-{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(138 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 4.09 (3 H, s), 6.76 (1 H, br), 7.01 (1 H, t, J=9.1 Hz), 7.11 (1 H, s), 7.21 (1 H, s), 7.23-7.32 (2 H, m), 7.36-7.52 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 131

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル

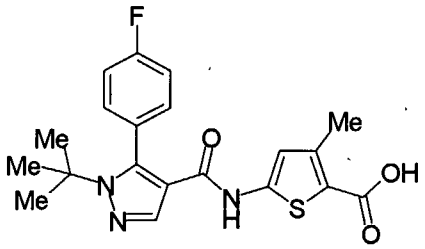


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.51 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (185 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (4 ml) に溶解した。この溶液を 5-アミノ-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル(0.35 g)、トリエチルアミン (0.81 ml) および THF (4 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル (2:1-1:1)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル(0.43 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.40 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 5.84 (1 H, s), 7.27-7.52 (5 H, m), 8.09 (1 H, s)

実施例 132

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸

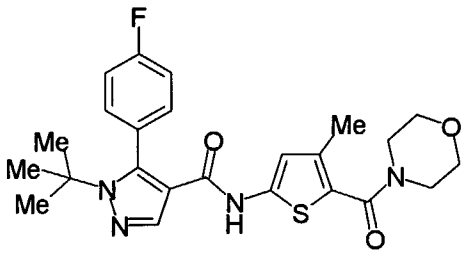


実施例 131 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチル(0.3 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) 及びエタノール (10 ml) の混合物を 40℃ で 4 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶解させた。水層をジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸を加え、室温で 1 時間撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸(0.26 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (9 H, s), 2.42(3 H, s), 6.30 (1 H, s), 7.15-7.25 (2 H, m), 7.34-7.42 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 9.26 (1 H, s)

実施例 133

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)チエン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



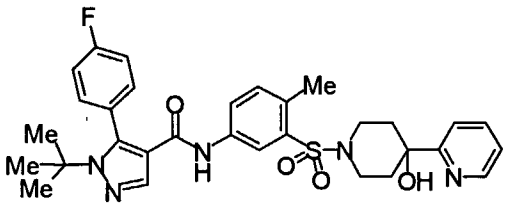
実施例 132 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (0.11 g)、モルホリン (31 μl)、HOBt (59 mg)、WSC (74 mg)および DMF (5

ml）を室温で終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで抽出液を乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)チエン-2-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.13 g）を白色結晶として得た。

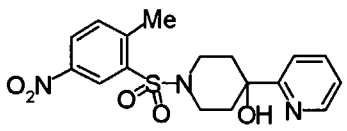
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.15 (3 H, s), 3.55-3.70(8 H, m), 5.80 (1 H, s), 7.17 (1 H, br), 7.27-7.35 (2 H, m), 7.40-7.50 (2 H, m), 8.08 (1 H, s)

実施例134

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール

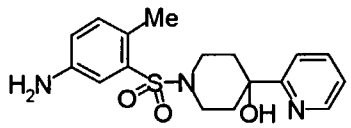


4-ヒドロキシ-4-(2-ピリジル)ピペリジン（493.6 mg）及びトリエチルアミン（0.425 ml）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、氷冷下で2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(653.0 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過

後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(727.5 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68-1.73 (2 H, m), 2.12-2.23 (2 H, m), 2.78 (3 H , s), 3.24-3.34 (2 H, m), 3.84-3.89 (2 H, m), 5.43 (1 H, s), 7.27-7.29 (1 H, m), 7.38 (1 H, dt, J=8.1, 0.9 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1 H, td, J=7.8, 1.8 Hz), 8.30 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.53 (1 H, d, J=4.3 Hz), 8.78 (1 H, s)

(2) 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール

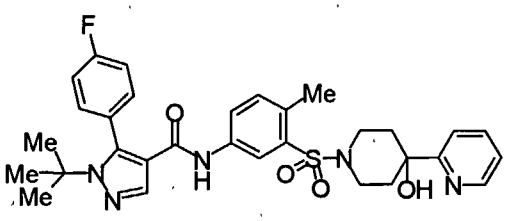


10%パラジウム炭素（50%水含有）(140 mg)の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 134-(1) で得られた 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(727.5 mg)の酢酸エチル（30 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、2時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(30 ml)に溶解し、再び、10%パラジウム炭素（50%水含有）(140 mg)の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:2－1:4)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(526.9 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63-1.68 (2 H, m), 2.08-2.18 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.14-3.23 (2 H, m), 3.71-3.84 (4 H, m), 5.37 (1 H, s), 6.77(1 H, dd, J=8.2, 2.5 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.21-7.26 (2 H, m), 7.35(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.75 (1 H, td, J=7.7, 1.7 Hz), 8.52 (1 H, d, J=4.1 Hz)

融点: 199.1-199.3℃

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



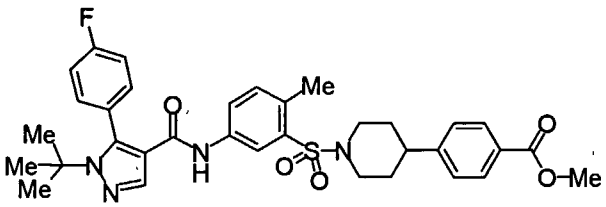
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (167.8 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml)のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.608 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、実施例 134-(2) で得られた 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール(222.0 mg)及びトリエチルアミン (0.698 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(344.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.61-1.71 (2 H, m), 2.10-2.20 (2 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (2 H, m), 3.71-3.85 (2 H, m), 5.41(1 H, s), 6.73 (1 H, s), 7.17 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.29-7.37 (2 H, m), 7.39-7.53(5 H, m), 7.76 (1 H, td, J=7.7, 1.7 Hz), 8.08 (1 H, s), 8.51-8.54 (1 H, m)

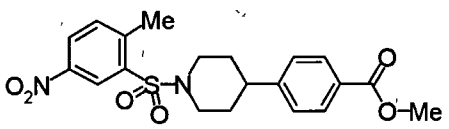
融点: 235.0-235.1℃

実施例 135

4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



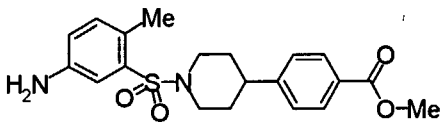
(1) 4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (500 mg) 及びトリエチルアミン (0.572 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下で 2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(461 mg)を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(707.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.80-1.89 (2 H, m), 1.92-2.02 (2 H, m), 2.64-2.76 (1 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.84-2.94 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.92-4.00 (2 H, m), 7.27 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.5 Hz)

(2) 4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

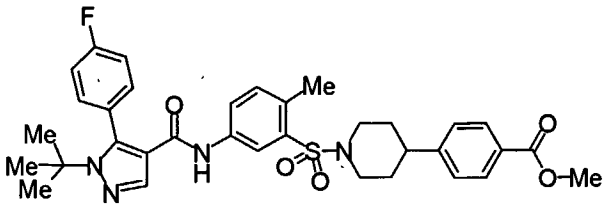


10%パラジウム炭素 (50%水含有) (211.5 mg) の酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 135-(1) で得られた 4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(705.2 mg) の酢酸エチル (50 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4 時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(621.6 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69-1.85 (2 H, m), 1.86-1.96 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.56-2.68 (1 H, m), 2.74 (2 H, td, J=12.2, 2.5 Hz), 3.76 (2 H, s), 3.86 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.78 (1 H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 7.10 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.28 (1 H, m), 7.97 (2 H, d, J=8.5 Hz)

融点: 159.5.0-160.7℃

(3) 4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



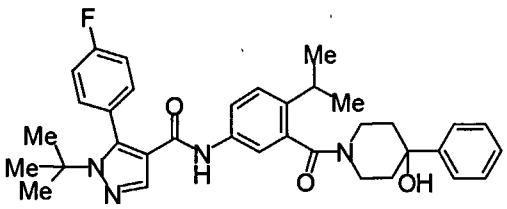
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (143.2 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.52 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml) に溶かし、実施例 135-(2) で得られた 4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(212.0 mg)及びトリエチルアミン (0.594 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(248.3 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.67-2.00 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.60-2.66 (1 H, m), 2.68-2.80 (2 H, m), 3.87 (2 H, d, J=1.7 Hz), 3.91 (3 H, s), 6.75 (1 H, br), 7.17 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.31 (5 H, m), 7.46-7.53 (2 H, m), 7.59 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.08 (1 H, s)

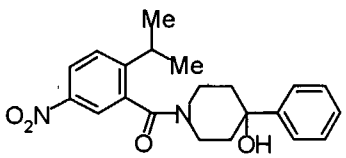
融点: 237.7℃

実施例 136

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-イソプロピルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(2-イソプロピル-5-ニトロベンゾイル)-4-フェニルピペリジン-4-オール

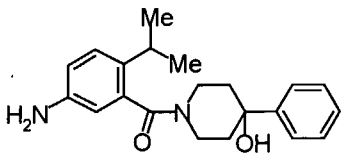


実施例 83-(5) で得られた 2-イソプロピル-5-ニトロ安息香酸 (300.0 mg)、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (280.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(439.0 mg) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.300 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(330.0 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3－1:9)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-(2-イソプロピル-5-ニトロベンゾイル)-4-フェニルピペリジン-4-オール(463.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27-1.36 (6 H, m), 1.62 (1 H, br), 1.70-1.83 (1 H, m), 1.92-2.02 (2 H, m), 2.10-2.22 (1 H, m), 3.01-3.25 (1 H, m), 3.27-3.48 (2 H, m), 3.48-3.72 (1 H, m), 4.73-4.82 (1 H, m),

7.29-7.35 (1 H, m), 7.36-7.59 (5 H, m), 8.04-8.08 (1 H, m), 8.21 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz)

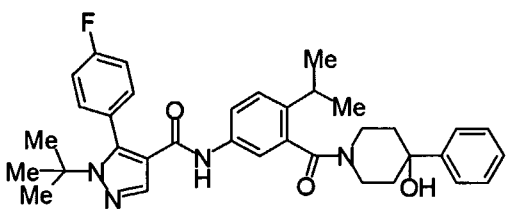
(2) 1-(5-アミノ-2-イソプロピルベンゾイル)-4-フェニルピペリジン-4-オール



10%パラジウム炭素 (50%水含有) (393 mg) の酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 136-(1) で得られた 1-(2-イソプロピル-5-ニトロベンゾイル)-4-フェニルピペリジン-4-オール(460 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)→酢酸エチル〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-(5-アミノ-2-イソプロピルベンゾイル)-4-フェニルピペリジン-4-オール(196 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17-1.28 (6 H, m), 1.62-1.77 (2 H, m), 1.78-1.97 (2 H, m), 2.07-2.21 (1 H, m), 2.76-3.00 (1 H, m), 3.18-3.41 (1 H, m), 3.43-3.55 (2 H, m), 4.68-4.82 (1 H, m), 6.45-6.49 (1 H, m), 6.69 (1 H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.29-7.33 (1 H, m), 7.35-7.51 (4 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-イソプロピルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

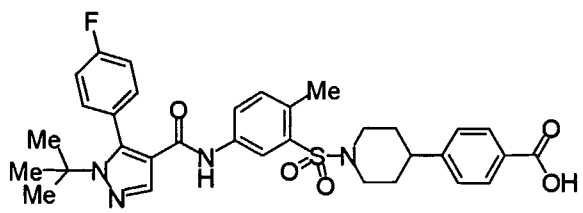


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (142.6 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.474 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、実施例 136-(2) で得られた 1-(5-アミノ-2-イソプロピルベンゾイル)-4-フェニルピペリジン-4-オール (184.0mg) 及びトリエチルアミン (0.591 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-イソプロピルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(238.8 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15-1.29 (6 H, m), 1.45 (4.5 H, s), 1.45 (4.5 H, s), 1.59-1.96 (4 H, m), 2.02-2.26 (1 H, m), 2.78-3.06 (1 H, m), 3.22-3.58 (3 H, m), 4.72 (1 H, d, J=15.3 Hz), 6.63 (1 H, d, J=9.8 Hz), 6.93-7.00 (1 H, m), 7.05-7.10 (1 H, m), 7.20 (1 H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.28-7.56 (9 H, m), 8.06 (1 H, d, J=2.5 Hz)

実施例 137

4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



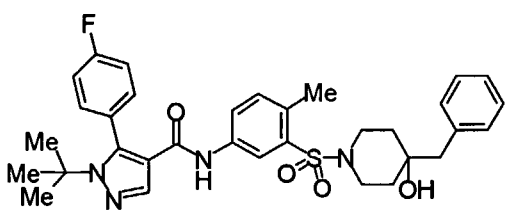
実施例 135-(3) で得られた 4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(102.8 mg) のエタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.650 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.163 ml)を加え、室温で 2 時間、80℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 (200 ml) 及び 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加えた。これをジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸 (12.5 ml) で酸性にした。析出した結晶をろ取し、クロロホルム:メタノール:ジエチルエーテル(5:1:5)の混合溶液 (20 ml) で洗浄後、乾燥した。4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸(68.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.55-1.69 (2 H, m), 1.83 (2 H, d, J=13.0 Hz), 2.08 (1 H, s), 2.60-2.74 (3 H, m), 3.69 (2 H, d, J=11.3 Hz), 7.23-7.36 (5 H, m), 7.43 (2 H, dd, J=8.8, 5.6 Hz), 7.79-7.88 (3 H, m), 8.07 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.93 (1 H, s)

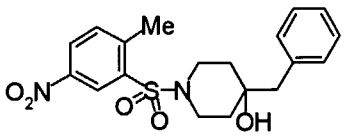
融点: 275.8-276.0℃

実施例 138

N-{3-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



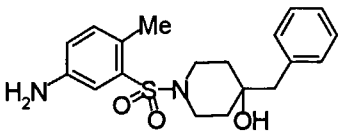
(1) 4-ベンジル-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-オール



4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン (223 mg) 及びトリエチルアミン (0.179ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(274.5 mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製し、4-ベンジル-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-オール (213.5 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (1 H, s), 1.63 (2 H, d, J=2.6Hz), 1.75-1.85 (2 H, m), 2.72 (3 H, s), 2.78 (2 H, s), 3.02-3.11 (2 H, m), 3.54-3.76 (2 H, m), 7.15-7.20 (2 H, m), 7.27-7.37 (3 H, m), 7.50 (1 H, d, J=8.3Hz), 8.28 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 8.72 (1 H, d, J=2.5 Hz)

(2) 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-ベンジルピペリジン-4-オール

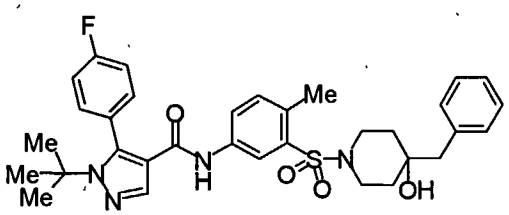


10%パラジウム炭素 (50%水含有) (165 mg) の酢酸エチル (5 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 138-(1) で得られた4-ベンジル-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-オール(213.5 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ

過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)→酢酸エチル〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-ベンジルピペリジン-4-オール(196.9 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 (1 H, s), 1.48-1.54 (2 H, m), 1.71-1.81 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.75 (2 H, s), 2.91-3.00 (2 H, m), 3.56 (2 H, d, J=11.8 Hz), 3.73 (2 H, s), 6.74 (1 H, dd, J=8.1, 2.6 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.15-7.25 (3 H, m), 7.27-7.38 (3 H, m)

(3) N-{3-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



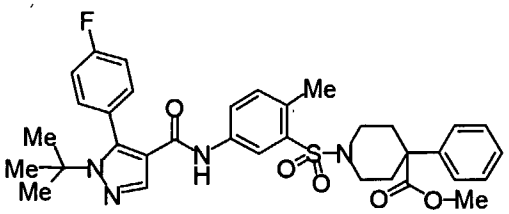
実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (143 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.04 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.477 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml) に溶かし、実施例 138-(2) で得られた 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-ベンジルピペリジン-4-オール(196.9 mg) 及びトリエチルアミン (0.594 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－3:7)〕で精製後、クロロホルム－メタノール－n-ヘキサン

(10:1:40)で再結晶し、N-{3-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(240.8 mg) を白色結晶として得た。

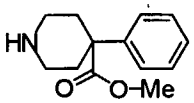
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.40-1.57 (4 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.65 (2 H, s), 2.73-2.82 (2 H, m), 3.29 (2 H, d, J=2.64 Hz), 4.38 (1 H, s), 7.15-7.30 (8 H, m), 7.38-7.45 (2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 8.02 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.89 (1 H, s)

実施例 139

1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル



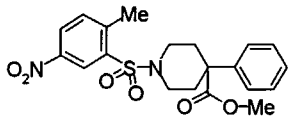
(1) 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル



4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩 (15.0 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、氷冷下で塩化チオニル (5.8ml) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテル(10 ml)で結晶化した。4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル (638.1 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29-2.47 (2 H, m), 2.72 (2 H, d, J=13.2 Hz), 3.08 (2 H, t, J=13.2 Hz), 3.45 (2 H, d, J=13.2 Hz), 3.70 (3 H, s), 7.28-7.41 (5 H, m)

(2) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル

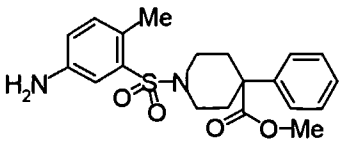


実施例 139-(1) で得られた 4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル (363.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.484ml) のテトラヒドロフラン(10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (389.6 mg)を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(464.6 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98-2.09 (2 H, m), 2.64 (2 H, d, J=13.6 Hz), 2.72 (3 H, s), 2.95-3.05 (2 H, m), 3.65 (3 H, s), 3.71-3.77 (2 H, m), 7.28-7.39 (5 H, m), 7.51 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.30 (1 H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 8.75 (1 H, d, J=2.5 Hz)

融点: 140.2-140.4℃

(3) 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル

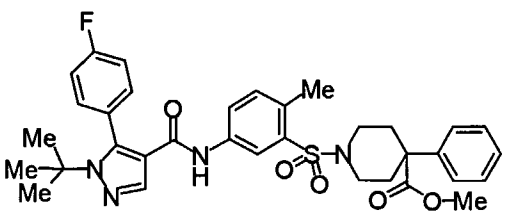


10%パラジウム炭素（50%水含有）（152 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 139-(2) で得られた 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(432.6 mg) の酢酸エチル（20 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4 時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(368.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.93-2.05 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.55-2.67 (2 H, m), 2.83-2.93 (2 H, m), 3.64 (3 H, s), 3.65-3.71 (2 H, m), 3.71-3.77 (2 H, m), 6.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, s), 7.27-7.36 (5 H, m)

融点: 114.9-115.9℃

(4) 1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（140.7 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.03 ml) のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.468 ml）を加え、

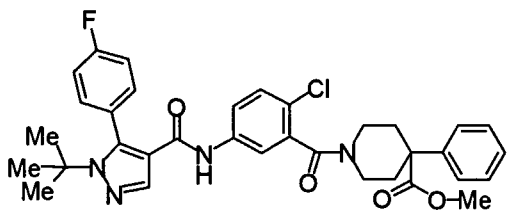
室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml) に溶かし、実施例 139-(3)で得られた1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(208 mg)及びトリエチルアミン (0.583 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:7)〕で精製後、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(73.7 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.94-2.05 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.61 (2 H, d, J=13.9 Hz), 2.83-2.93 (2 H, m), 3.62-3.71 (5 H, m), 6.73 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.27-7.37 (7 H, m), 7.40-7.44 (1 H, m), 7.46-7.52 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

融点: 98.2-102.2℃

実施例 140

1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル



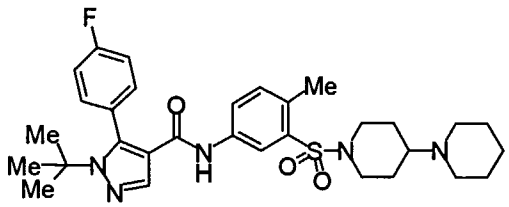
実施例 16 で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(205.0 mg)、実施例 139-(1) で得られた4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル (119.0 mg)

1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(151.0 mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.103 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(113.0 mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1-2:3)〕で精製し、1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(192.6 mg)を白色粉末として得た。

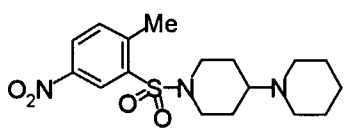
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, d, J=5.5 Hz), 1.95-2.09 (2 H, m), 2.41-2.51 (1 H, m), 2.61-2.70 (1 H, m), 3.09-3.24 (2 H, m), 3.31-3.41 (1 H, m), 3.69 (3 H, s), 4.49-4.60 (1 H, m), 6.68 (1 H, d, J=7.5 Hz), 6.99-7.03 (1 H, m), 7.16 (1 H, m), 7.22 (2 H, d, J=9.4 Hz), 7.28-7.38 (6 H, m), 7.40-7.51 (2 H, m), 8.04 (1 H, d, J=7.2 Hz)

実施例141

N-[3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



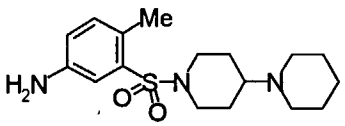
(1) 1'-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4'-ビピペリジン



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（304.6 mg)のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、4-ピペリジノピペリジン（218.0mg）及びトリエチルアミン（0.198 ml)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:4)で再結晶し、1'-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4'-ビピペリジン(348.8 mg）を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37-1.50 (3 H, m), 1.51-1.57 (3 H, m), 1.61-1.67 (2 H, m), 1.90 (2 H, d, J=11.7 Hz), 2.31-2.39 (1 H, m), 2.44-2.52(4 H, m), 2.70-2.81 (2 H, m), 2.73 (3 H, s), 3.84 (2 H, d, J=12.4 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.29 (1 H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 8.73 (1 H, d, J=2.5 Hz)

(2) 3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)-4-メチルアニリン



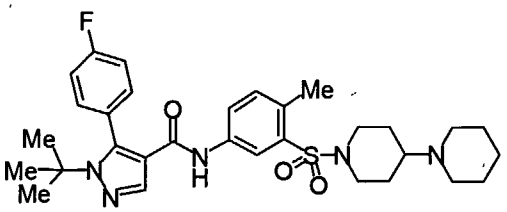
10%パラジウム炭素（50%水含有）（110.1 mg）の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 141-(1) で得られた1'-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4'-ビピペリジン(320.1 mg）の酢酸エチル（20 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(2:3)→酢酸エチル〕で精製後、酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)-4-メチルアニリン(209.1 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37-1.48 (2 H, m), 1.55-1.64 (3 H, m), 1.85 (2 H, d, J=12.6 Hz), 2.23-2.34 (1 H, m), 2.45 (7 H, s), 2.55-2.64

(2 H, m), 3.70-3.82 (4 H, m), 6.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, d, J=2.5 Hz)

融点: 101.3-102.0℃

(3) N-[3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



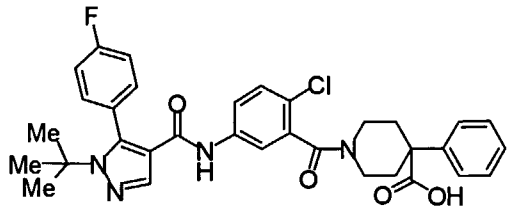
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (146.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.03 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.486 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml) に溶かし、実施例 141-(2) で得られた 3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)-4-メチルアニリン (187.9 mg)及びトリエチルアミン(0.605 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水ー酢酸エチルの混合溶媒にあけ、析出した結晶をろ取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、酢酸エチルで洗浄後、乾燥した。N-[3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(196.5 mg) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27-1.52 (16 H, m), 1.61-1.84 (2 H, m), 2.21-2.32 (1 H, m), 2.37 (4 H, d, J=5.3 Hz), 2.45 (3 H, s), 2.52-2.59 (2 H, m), 3.58 (3 H, d, J=12.3 Hz), 7.23-7.32 (3 H, m), 7.39-7.46 (2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.89 (1 H, s)

融点: 248.1ー248.8℃ (分解)

実施例 142

1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸



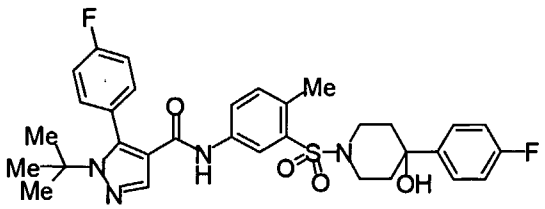
実施例 140 で得られた 1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(133.2 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.863 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.216 ml) を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を水に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:酢酸エチル→クロロホルム－メタノール(4:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸(97.8 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 (9 H, d, J=3.8 Hz), 1.46-1.85 (2 H, m), 2.92-3.26 (4 H, m), 4.16-4.51 (1 H, m), 7.11-7.50 (10 H, m), 7.50-7.73 (2 H, m), 8.11 (1 H, d, J=10.7 Hz), 9.89 (1 H, d, J=17.7 Hz)

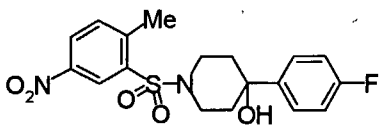
融点: 188.3℃ (分解)

実施例 143

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 4-(4-フルオロフェニル)-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-オール

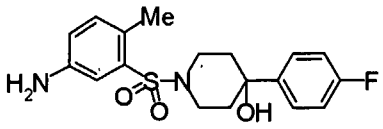


4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (502.5 mg)のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (607.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.395ml)を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:7)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-(4-フルオロフェニル)-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-オール(456.0 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (1 H, s), 1.82-1.87 (2 H, m), 2.13-2.24 (2 H, m), 2.77 (3 H, s), 3.21-3.31 (2 H, m), 3.74-3.83 (2 H, m), 7.06(2 H, t, J=8.7 Hz), 7.40-7.48 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.5 Hz)

融点: 179.7-180.1℃

(2) 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール

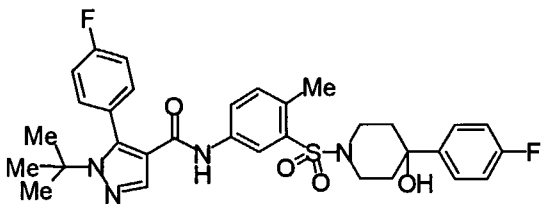


10%パラジウム炭素（50%水含有）（80.7 mg）の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 143-(1) で得られた4-(4-フルオロフェニル)-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-オール(417.2 mg)の酢酸エチル（20 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(372.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (1 H, s), 1.78 (2 H, d, J=14.1Hz), 2.14 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 3.09-3.18 (2 H, m), 3.68-3.74 (4 H, m), 6.77(1 H, dd, J=8.1, 2.6 Hz), 7.00-7.11 (3 H, m), 7.27 (1 H, s), 7.37-7.47 (2 H, m)

融点: 178.2-179.2℃

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（160.0 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.03 ml)のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.532 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5

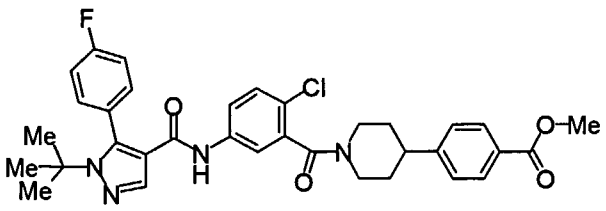
ml）に溶かし、実施例 143-(2)で得られた 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(222.0 mg)及びトリエチルアミン（0.663 ml）を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－2:3)〕で精製し、クロロホルム－メタノール－n-ヘキサン(10:1:30)で再結晶し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(3-{[4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(277.8 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.64 (2 H, d, J=13.0 Hz), 1.86-1.96 (2 H, m), 2.89 (2 H, t, J=11.0 Hz), 3.48 (2 H, d, J=11.0 Hz), 5.11 (1 H, s), 7.12 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.23-7.35 (3 H, m), 7.39-7.49 (4 H, m), 7.82 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.07 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.92 (1 H, s)

融点: 246.2-246.9℃

実施例 144

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



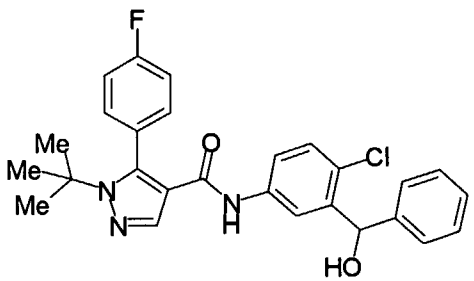
実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（223.7 mg)、4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン（118.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物（145.0 mg）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン

(0.112 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (124.0mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－2:3)〕で精製し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(270.4 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.68-1.88 (3 H, m), 1.93-2.11 (1 H, m), 2.63-2.94 (2 H, m), 3.01-3.28 (1 H, m), 3.40-3.64 (1 H, m), 3.90 (1.5 H, s), 3.92 (1.5 H, s), 4.78-5.03 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.87-7.09 (1 H, m), 7.18-7.26 (2 H, m), 7.27-7.36 (3 H, m), 7.45-7.50 (2 H, m), 7.99 (2 H, t, J=8.7 Hz), 8.05 (2 H, d, J=2.5 Hz)

実施例145

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



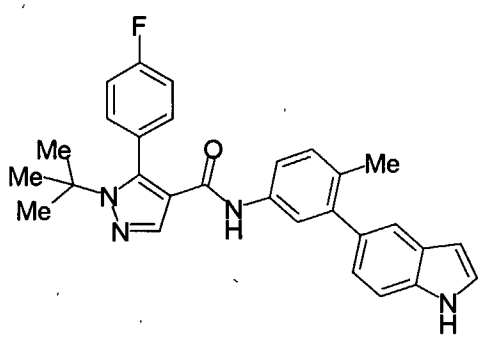
実施例84で得られたN-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.2 g) をメタノール (30 ml)およびTHF (5 ml) に溶解させ、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (24 mg) を加えた。同温度で3時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液

を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.2 g) を白色結晶として得た。

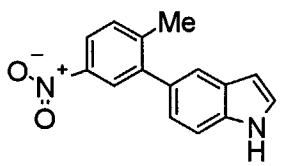
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.38 (1 H, d, J=3.9 Hz), 6.11 (1 H, d, J=3.9 Hz), 6.67 (1 H, br), 7.02 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.20-7.37 (8 H, m), 7.40-7.50 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例 146

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インドール-5-イル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1H-インドール

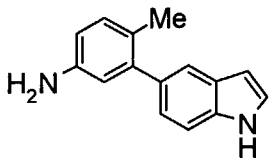


2-ブロモ-1-メチル-4-ニトロベンゼン (0.89 g)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(1.0 g)、酢酸パラジウム(185 mg)、トリフェニルホスフィン (0.86 g)、リン酸カリウム (2.62 g)、トルエン (30 ml)および水(10 ml) の混合物を窒素雰囲気下で100℃で終夜撹拌した。室温に冷却し、不溶物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽

出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(95:5-85:15)〕により精製し5-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1H-インドール（0.79 g）を黄色非結晶性粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.39 (3 H, s), 6.57-6.63 (1 H, m), 7.13(1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.27-7.30 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.43-7.48 (1 H, m), 7.55-7.58 (1 H, m), 8.08 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 8.16 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.28 (1 H, br)

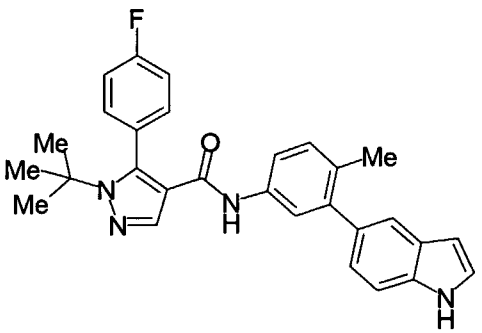
(2) 3-(1H-インドール-5-イル)-4-メチルアニリン



実施例146-(1)で得られた5-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-1H-インドール(0.77 g)と酢酸エチル（10 ml）の混合物に窒素雰囲気下で10%Pd-C（100 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で11時間撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して3-(1H-インドール-5-イル)-4-メチルアニリン(0.66 g)を黄色油状物として得た。

MS (ESI+, m/e) 223 (M+1)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インドール-5-イル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

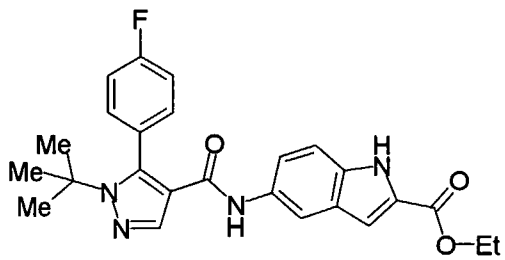


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.61 g) を THF (10 ml)に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (238 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5ml) に溶解した。この溶液を実施例 146-(2)で得られた 3-(1H-インドール-5-イル)-4-メチルアニリン(0.57 g)、トリエチルアミン(0.97 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インドール-5-イル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.13 g) を白色結晶として得た。

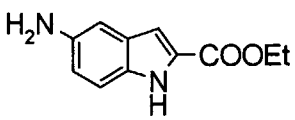
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.21 (3 H, s), 6.53-6.58(1 H, m), 6.66 (1 H, br), 6.99 (1 H, d, J=1.2 Hz), 7.07 (1 H, dd, J=8.7, 1.2Hz), 7.10 (1 H, d, J=1.2 Hz), 7.21-7.30 (3 H, m), 7.35-7.40 (1 H, m), 7.41-7.49(3 H, m), 8.05 (1 H, s), 8.22 (1 H, br)

実施例 147

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル



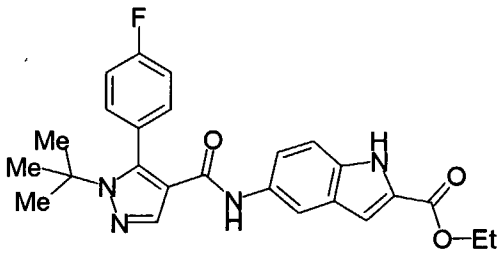
(1) 5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル



5-ニトロ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル（3.67 g）と酢酸エチル（60 ml）およびTHF(60 ml）の混合物に窒素雰囲気下で10%Pd-C（400 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(2.82 g）を茶色結晶として得た。

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (3 H, t, J=7.4 Hz), 4.39 (2 H, q, J=7.4 Hz), 6.81 (1 H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 6.94 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.00-7.05 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, J=8.8 Hz)

(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル

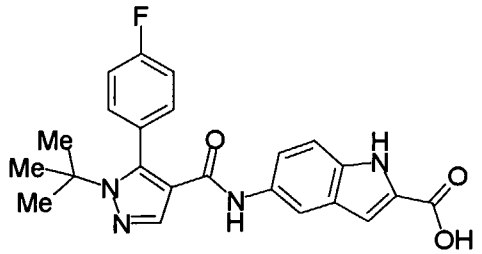


実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.6 g）をTHF（10 ml）に溶解させ、DMF(30 μl）およびオキザリルクロリド（234 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（5 ml）に溶解した。この溶液を実施例147-(1) で得られた 5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(0.51 g)、トリエチルアミン（0.96 ml）および THF（10ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(1.0 g）を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9 H, s), 4.38 (1 H, q, J=7.2 Hz), 6.73 (1 H, br), 6.78 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.09-7.11 (1 H, m), 7.20-7.34 (3 H, m), 7.46-7.53 (2 H, m), 7.74-7.77 (1 H, m), 8.08 (1 H, s), 8.77 (1 H, br)

実施例 148

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸

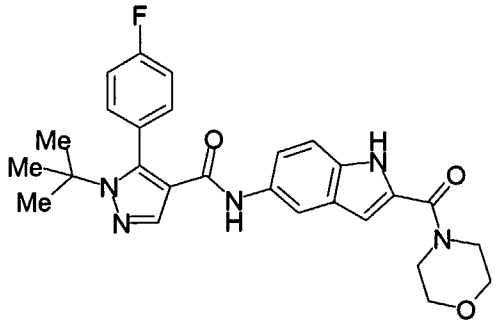


実施例 147 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (0.8 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、エタノール (15 ml) および THF (5 ml) の混合物を 60℃ で 2 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸および水を加え、室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸(0.7 g) を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 6.83 (1 H, dd, J=8.7, 1.8 Hz), 7.06-7.09 (1 H, m), 7.15 (1 H, br), 7.20-7.33 (3 H, m), 7.44-7.51 (2 H, m), 7.74-7.76 (1 H, m), 8.07 (1 H, s), 9.83 (1 H, br)

実施例 149

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

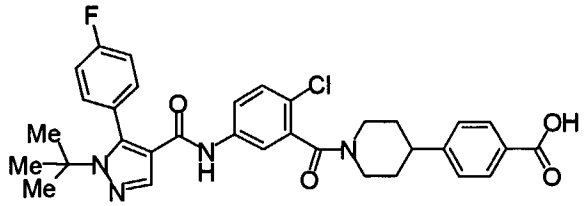


実施例 148 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-2-カルボン酸(0.2 g)、モルホリン (50 μl)、HOBt (0.14 g)、WSC (0.11 g)および DMF (5 ml) を室温で 2 時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで抽出液を乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(モルホリン-4-イルカルボニル)-1H-インドール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.21 g) を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 3.73-3.80 (4 H, m), 3.91(4 H, br), 6.63-6.69 (2 H, m), 6.72 (1 H, br), 7.19-7.33 (3 H, m), 7.46-7.53 (2 H, m), 7.75-7.79 (1 H, m), 8.08 (1 H, s), 9.07 (1 H, br)

実施例 150

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



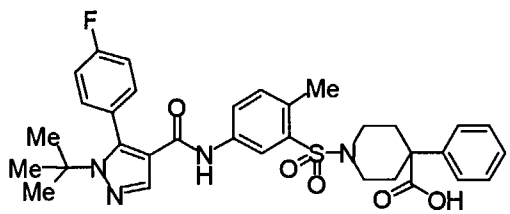
実施例 144 で得られた 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリ

ジン-4-イル}安息香酸メチル（135.8 mg）のエタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（0.660 ml）及び1N水酸化リチウム水溶液（0.220 ml）を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム→クロロホルム－メタノール(9:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（94.9 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.46-1.82 (3 H, m), 1.83-1.97 (1 H, m), 2.80-3.00 (2 H, m), 3.06-3.29 (2 H, m), 4.65 (1 H, d, J=12.8 Hz), 7.14-7.48 (7 H, m), 7.50-7.67 (2 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.12 (1 H, d, J=3.2 Hz), 9.89 (1 H, d, J=6.0 Hz), 12.83 (1 H, s)

実施例151

1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸



実施例139で得られた1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸メチル(160.3 mg)のエタノール（10 ml）

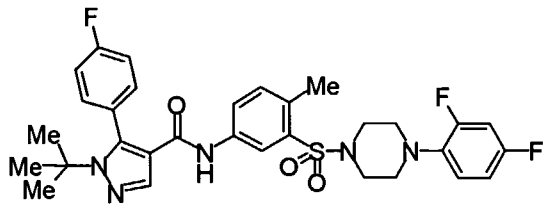
及びテトラヒドロフラン（10 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（0.760 ml）及び 1N水酸化リチウム水溶液(0.253 ml)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、6N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム→クロロホルム－メタノール(9:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸（133.4 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.80 (2 H, t, J=12.2 Hz), 2.39-2.48 (5 H, m), 2.69 (2 H, t, J=12.2 Hz), 3.50 (2 H, d, J=12.2 Hz), 7.23-7.37 (8 H, m), 7.39-7.45 (2 H, m), 7.82 (1 H, d, J=10.5 Hz), 8.04 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.91 (1 H, s), 12.79 (1 H, s)

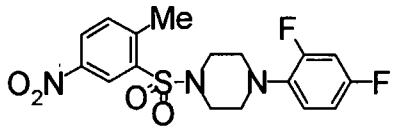
融点：251.8-252.1℃

実施例152

1-tert-ブチル-N-(3-{[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン

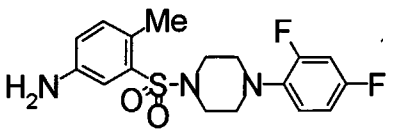


1-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン (257.2 mg)及びトリエチルアミン (0.199 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(306.0 mg)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:4)で再結晶し、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン(471.1 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.78 (3 H, s), 3.04-3.16 (4 H, m), 3.35-3.50 (4 H, m), 6.78-6.94 (3 H, m), 7.55 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.32 (1 H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.76 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点: 135.8-136.1℃

(2) 3-{[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルアニリン

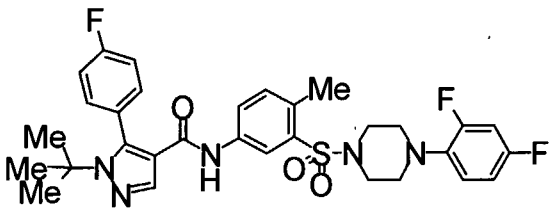


10%パラジウム炭素 (50%水含有) (119.7 mg) の酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 152-(1) で得られた1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン(471.1 mg) の酢酸エチル (10 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、3時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。3-{[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルアニリン(378.4 mg) を白色結晶として得た

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.52 (3 H, s), 3.00-3.11 (4 H, m), 3.27-3.40 (4 H, m), 3.77 (2 H, s), 6.70-6.95 (4 H, m), 7.10 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, d, J=2.6 Hz)

融点: 177.5-178.1℃

(3) 1-tert-ブチル-N-(3-{[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



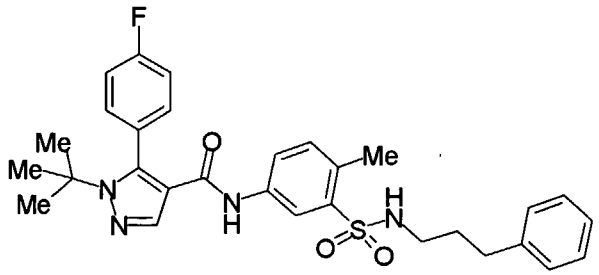
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (200.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.665 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、実施例 152-(2)で得られた 3-{[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルアニリン(280.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.829 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶をろ取し、水及び酢酸エチルで洗浄した。1-tert-ブチル-N-(3-{[4-(2,4-ジフルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-メチルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(400.2 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.00 (4 H, d, J=4.9 Hz), 3.17 (4 H, d, J=4.9 Hz), 6.93-7.49 (8 H, m), 7.82 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 8.07 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.94 (1 H, s)

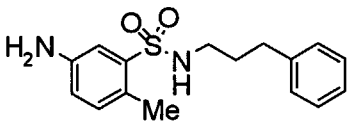
融点: 262.1-262.6℃

実施例 153

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(3-フェニルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



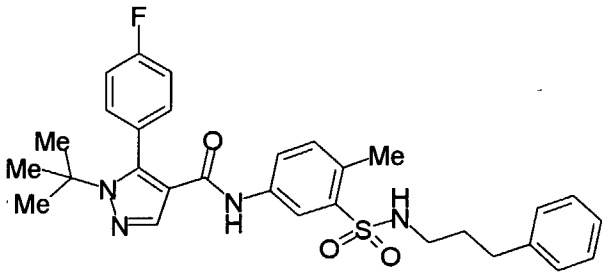
(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (5.0 g) をTHF (50 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (3.55 ml) および3-フェニルプロパン-1-アミン(2.87 g) を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して2-メチル-5-ニトロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド(7.31 g) を得た。この一部 (2.28 g) と酢酸エチル (25 ml) の混合物に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (250 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(1:1)〕により精製し、5-アミノ-2-メチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1.69 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.78 (2 H, quint, J=8.2 Hz), 2.49 (3 H, s), 2.59 (2 H, t, J=8.2 Hz), 2.89-3.01 (2 H, m), 3.75 (2 H, br), 4.32-4.43 (1 H, m), 6.76 (1 H, dd, J=8.0, 2.4 Hz), 7.00-7.34 (7 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(3-フェニルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

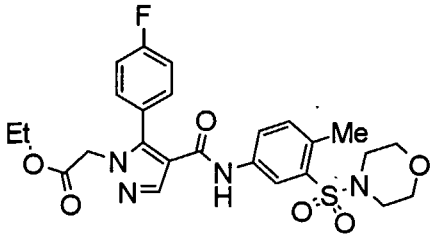


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(30 μl) およびオキザリルクロリド (117 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 153-(1) で得られた 5-アミノ-2-メチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド(0.38 g)、トリエチルアミン (0.48 ml) および THF(5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(3-フェニルプロピル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.59 g) を白色結晶として得た。

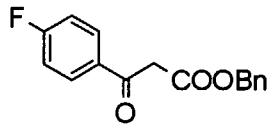
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.79 (2 H, quint, J=6.9Hz), 2.52 (3 H, s), 2.59 (2 H, t, J=6.9 Hz), 2.90-2.31 (2 H, m), 4.42 (1 H, t, J=6.9 Hz), 6.75 (1 H, br), 7.05-7.09 (2 H, m), 7.13-7.32 (6 H, m), 7.40-7.50 (4 H, m), 8.04 (1 H, s)

実施例 154

[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル



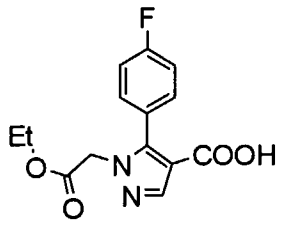
(1) 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル



マロン酸ジベンジル (50 g) のn-ブタノール (250 ml) 溶液に水酸化カリウム (11.4 g) のn-ブタノール (250 ml) 溶液を室温で滴下した。1時間撹拌後、ジエチルエーテル (2000 ml) を加え、15 分撹拌した。析出したカリウム塩をろ取しジエチルエーテルで洗浄して減圧乾燥した。4-フルオロ安息香酸 (6.1 g)、CDI (8.47 g)のTHF (70 ml) 溶液を室温で30分撹拌した。先に得られたカリウム塩 (11.1 g) および塩化マグネシウム (4.46 g) を加え、65℃で1 時間撹拌した。放冷後、1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(4:1)〕により精製し、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル (11.3 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.01 (2 H, s), 5.18 (8/5 H, s), 5.24(2/5 H, s), 7.05-7.16 (2 H, m), 7.26-7.41 (5 H, m), 7.72-7.79 (2/5 H, m), 7.89-7.97 (8/5 H, m)

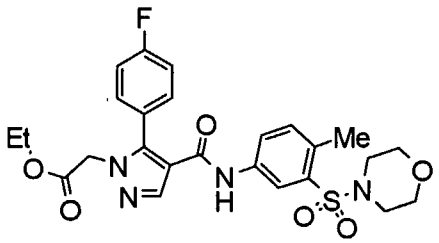
(2) 1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例154-(1)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル(4.8 g)およびN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.86 ml)のトルエン(40 ml)溶液を窒素雰囲気下で15時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(40 ml)に溶解し、トリエチルアミン(2.54 ml)およびヒドラジノ酢酸エチル塩酸塩(2.68 g)を加えた。60℃で3時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(95:5-85:15)〕で精製することにより1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(5.32 g)を淡黄色油状物として得た。この油状物の一部(1.45 g)と酢酸エチル(10 ml)の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C(150mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄して1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.9 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=6.9 Hz), 4.18 (2 H, q, J=6.9 Hz), 4.71 (2 H, s), 7.10-7.18 (2 H, m), 7.31-7.39 (2 H, m), 8.07 (1 H, s)

(3) [5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

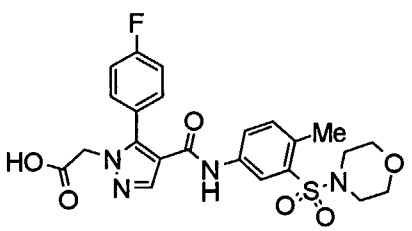


実施例154-(2)で得られた1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) をTHF(5 ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (99 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.27 g)、トリエチルアミン(0.4 ml) およびTHF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル(0.46 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.10-3.16 (4 H, m), 3.68-3.75 (4 H, m), 4.20 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.73 (2 H, s), 7.12 (1 H, br), 7.21 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.31 (2 H, m), 7.46-7.54 (3 H, m), 7.66 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.11 (1 H, s)

実施例155

[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸

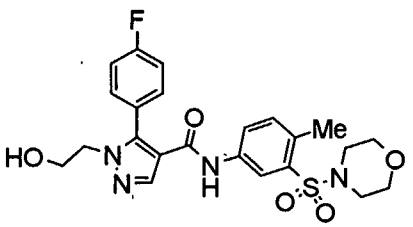


実施例154で得られた[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル(0.15 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml)、エタノール (10 ml) およびTHF (10 ml) の混合物を室温で3 時間撹拌した。反応液に1N 塩酸および水を加え、室温で1 時間撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸(0.12 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.10-3.16 (4 H, m), 3.67-3.74 (4 H, m), 4.70 (2 H, s), 7.14-7.22 (2 H, m), 7.42-7.50 (2 H, m), 7.84-7.91 (2 H, m), 8.25 (1 H, s)

実施例156

5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

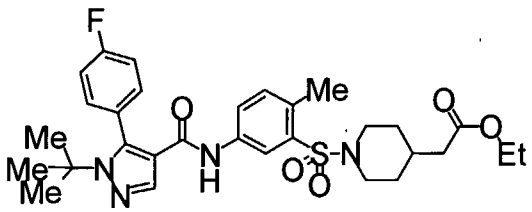


実施例154で得られた[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル(0.15 g) をTHF (20 ml) に溶解させ、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム (10 mg) を加えた。同温度で30 分撹拌後、0℃で硫酸ナトリウム10水和物を加えて、室温で1.5時間撹拌した。セライトろ過して不溶物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(84 mg) を淡緑色結晶として得た。

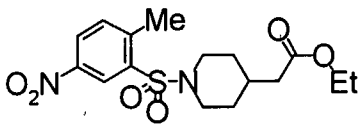
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 2.90 (1 H, t, J=5.7 Hz), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.69-3.75 (4 H, m), 3.99-4.08 (4 H, m), 7.10 (1 H, br), 7.23 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.10 (1 H, s)

実施例 157

(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)酢酸エチル



(1) {1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸エチル

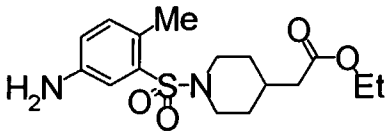


2-(ピペリジン-4-イル)酢酸エチル (500.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.855 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(688.0 mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1-3:2)〕で精製し、{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸エチル (976.5 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22-1.29 (3 H, m), 1.32-1.41 (2 H, m), 1.80-1.96 (3 H, m), 2.26 (2 H, d, J=7.0 Hz), 2.73 (3 H, s), 2.75-2.83

(2 H, m), 3.80 (2 H, d, J=12.4 Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.29 (1 H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.72 (1 H, d, J=2.4 Hz)

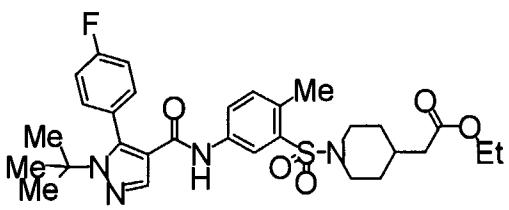
(2) {1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸エチル



10%パラジウム炭素 (50%水含有) (71.4 mg) の酢酸エチル (5 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 157-(1) で得られた{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸エチル(976.5 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、3時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸エチル (899.8 mg) を無色液体として得た

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21-1.37 (5 H, m), 1.70-1.94 (3 H, m), 2.23 (2 H, d, J=6.8 Hz), 2.47 (3 H, s), 2.59-2.67 (2 H, m), 3.66-3.80 (4 H, m), 4.09 (1 H, d, J=7.1 Hz), 4.14 (2 H, d, J=7.1 Hz), 6.75 (1 H, dd, J=8.1, 2.4Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(3) (1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)酢酸エチル



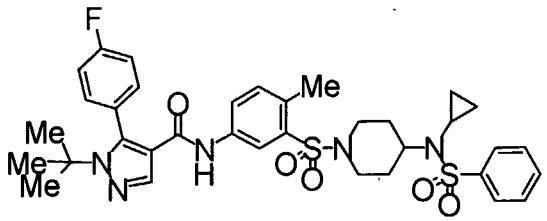
実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (192.2 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.638 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (2.5 ml) に溶かし、実施例 157-(2) で得られた{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸エチル(249.0 mg) のテトラヒドロフラン (7.5 mL) 溶液及びトリエチルアミン (0.795 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1-3:2)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)酢酸エチル(312.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.32 (2 H, dd, J=12.9, 3.9 Hz), 1.48 (9 H, s), 1.85 (3 H, t), 2.24 (2 H, d, J=7.0 Hz), 2.51 (3 H, s), 2.58-2.68 (2 H, m), 3.68-3.74 (2 H, m), 4.12 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.72 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.35 (2 H, m), 7.39 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 7.44-7.51 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

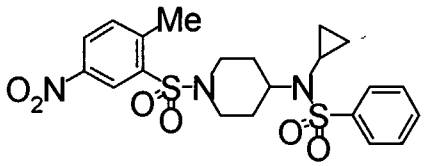
融点: 195.2-195.4℃

実施例 158

1-tert-ブチル-N-[3-({4-[シクロプロピル(フェニルスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-メチルフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) N-シクロプロピル-N-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ベンゼンスルホンアミド

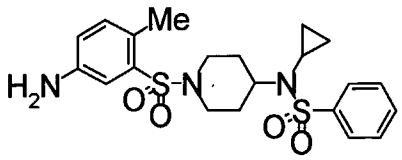


2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (221.0 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、N-シクロプロピル-N-(4-ピペリジニル)ベンゼンスルホンアミド(262.7 mg) 及びトリエチルアミン (0.144 ml) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1-3:2)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、N-シクロプロピル-N-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ベンゼンスルホンアミド (322.4 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.74-0.81 (2 H, m), 0.84-0.96 (2 H, m), 1.67 (2 H, d, J=13.0 Hz), 1.93-2.08 (3 H, m), 2.69-2.80 (5 H, m), 3.79-4.04(3 H, m), 7.49-7.62 (4 H, m), 7.81-7.87 (2 H, m), 8.30 (1 H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 8.69 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点: 186.5-186.7℃

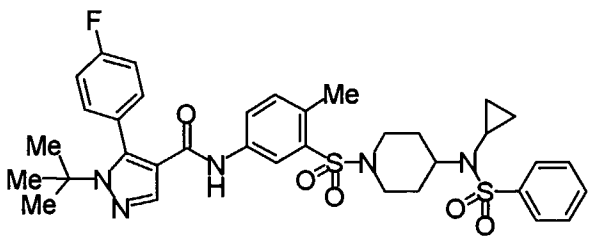
(2) N-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド



10%パラジウム炭素（50%水含有）（69.8 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 158-(1) で得られたN-シクロプロピル-N-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ベンゼンスルホンアミド(295.8 mg) の酢酸エチル（20 ml)及びメタノール（5 ml）懸濁液を加え、室温で水素雰囲気下、3時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3)→酢酸エチル〕で精製し、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、N-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド(252.9 mg)を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21-1.37 (5 H, m), 1.70-1.94 (3 H, m), 2.23 (2 H, d, J=6.8 Hz), 2.47 (3 H, s), 2.55-2.64(2 H, m), 3.66-3.80 (4 H, m), 4.09 (1 H, d), 4.14 (1 H, d), 6.75 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-N-[3-({4-[シクロプロピル(フェニルスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-メチルフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（178.7 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.594 ml）を加

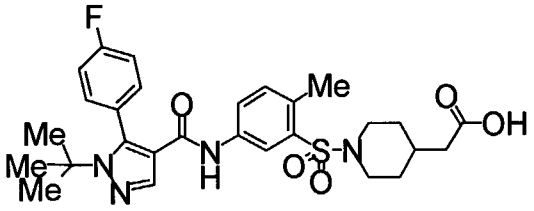
え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶かし、実施例 158-(2) で得られたN-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド(306.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液及びトリエチルアミン(0.741 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-N-[3-({4-[シクロプロピル(フェニルスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-メチルフェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(333.8 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.75 (2 H, d, J=5.3 Hz), 0.84-0.97 (2 H, m), 1.48 (9 H, s), 1.61 (2 H, d, J=15.4 Hz), 1.89-2.05 (3 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.55-2.65 (2 H, m), 3.75-3.80 (2 H, m), 3.84-3.95 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.36 (2 H, m), 7.47-7.62 (7 H, m), 7.81-7.87 (2 H, m), 8.07 (1 H, s)

融点：128.9-130.9℃

実施例 159

(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)酢酸



実施例 157-(3) で得られた(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニ

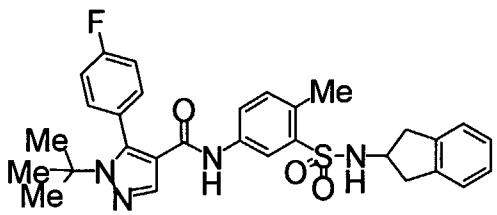
ル}ピペリジン-4-イル)酢酸エチル(290.0 mg) のエタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.984 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.496 ml)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチルーn-ヘキサン(1:4－4:1)〕で精製し、酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)酢酸(96.0 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.06-1.22 (2 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.70 (3 H, d, J=10.9 Hz), 2.13 (2 H, d, J=6.6 Hz), 2.45 (3 H, s), 2.57 (2 H, t, J=11.5Hz), 3.53 (2 H, d, J=11.9 Hz), 7.23-7.32 (3 H, m), 7.39-7.46 (2 H, m), 7.79 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.13 (1 H, s), 8.32 (1 H, s), 9.90 (1 H, s)

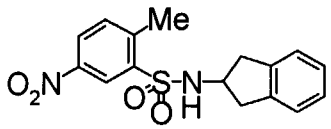
融点: 258.8-259.6℃

実施例 160

1-tert-ブチル-N-{3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

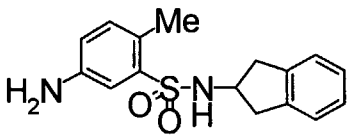


2-アミノインダン（524.0 mg）及びトリエチルアミン（1.152 ml）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(927.0 mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(2:3)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.09 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.73 (3 H, s), 2.83 (2 H, dd, J=15.9, 5.0 Hz), 3.20 (2 H, dd, J=15.9, 6.9 Hz), 4.13-4.26 (1 H, m), 4.86 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.18 (4 H, s), 7.53 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.33 (1 H, dd, J=8.5, 2.3Hz), 8.87 (1 H, d, J=2.3 Hz)

融点：181.4-182.0℃

(2) 5-アミノ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド



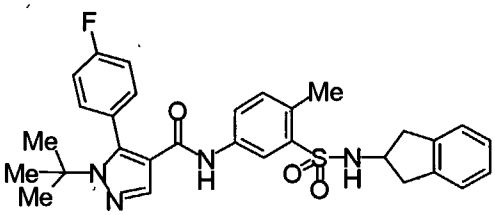
10%パラジウム炭素（50%水含有）(94.2 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 160-(1) で得られたN-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(1.026 g）の酢酸エチル(25 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、3時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、5-アミノ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(921.1 mg) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (3 H, s), 2.76 (2 H, dd, J=15.9, 5.6Hz), 3.11 (2 H, dd, J=15.9, 7.1 Hz), 3.76 (2 H, s), 4.05-4.12 (1 H, m), 4.66 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.15(4 H, s), 7.36 (1 H, s)

融点：114.1-114.6℃

(3) 1-tert-ブチル-N-{3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (145.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.482 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に、実施例 160-(2) で得られた 5-アミノ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (167.0 mg) のテトラヒドロフラン(5 mL) 溶液及びトリエチルアミン (0.600 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)→酢酸エチル→酢酸エチル－メタノール (9:1)〕で精製し、

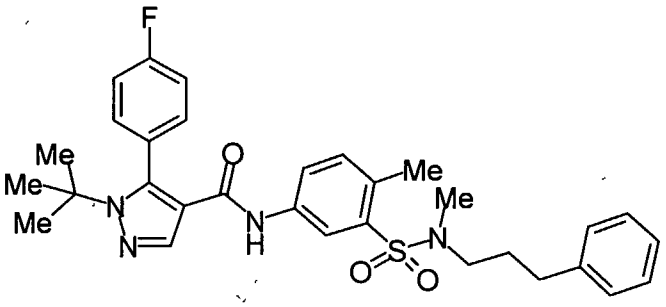
クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-N-{3-[(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(243.7 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.51 (3 H, s), 2.77 (2 H, dd, J=15.9, 5.6 Hz), 3.11 (2 H, dd, J=15.9, 7.0 Hz), 4.01-4.12 (1 H, m), 4.71 (1 H, d, J=8.5 Hz), 6.80 (1 H, s), 7.15 (4 H, s), 7.18 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.28-7.34 (2 H, m), 7.45-7.57 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

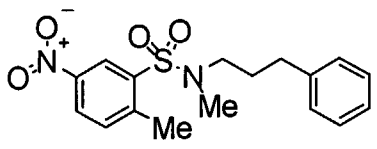
融点: 237.6-238.3℃

実施例 161

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-((メチル(3-フェニルプロピル)アミノ)スルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) N,2-ジメチル-5-ニトロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド

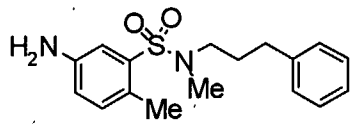


実施例 153-(1) で得られた 2-メチル-5-ニトロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1.23 g) の DMF (10 ml) 溶液に 0℃で水素化ナトリウム(0.22 g) を加え 30 分撹拌した。ヨウ化メチル (0.46 ml) を加え、0℃で 1 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(95:5-85:15)〕で精製することにより N,2-ジメチル-5-ニトロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド (0.47 g) を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.86-2.00 (2 H, m), 2.62 (2 H, t, J=7.8Hz), 2.71 (3 H, s), 2.90 (3 H, s), 3.26 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.10-7.30 (5 H, m), 7.49 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.26 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.54 (1 H, d, J=8.4Hz), 8.26 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.62 (1 H, d, J=8.4 Hz)

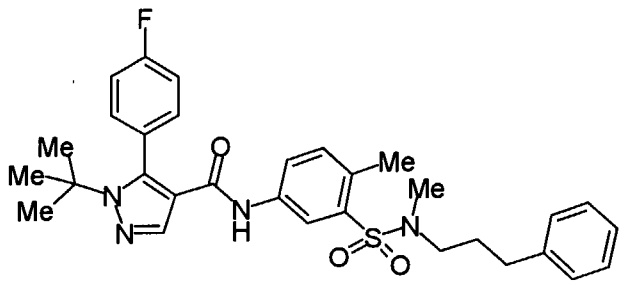
(2) 5-アミノ-N,2-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド



実施例 161-(1) で得られた N,2-ジメチル-5-ニトロ-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド (0.47 g) と酢酸エチル (10ml)の混合物に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (50 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(80:20-70:30)〕により精製し、5-アミノ-N,2-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド (0.38 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.80-1.95 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.60(2 H, t, J=7.5 Hz), 2.79 (3 H, s), 3.18 (2 H, t, J=7.5 Hz), 6.73 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.05 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.10-7.31 (6 H, m)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-((メチル(3-フェニルプロピル)アミノ)スルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

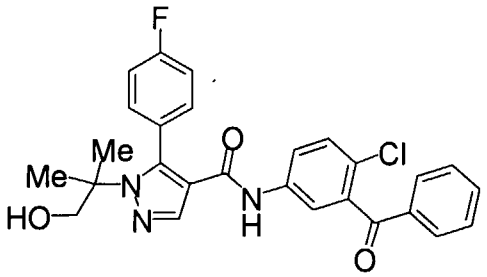


実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (78 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 161-(2) で得られた 5-アミノ-N,2-ジメチル-N-(3-フェニルプロピル)ベンゼンスルホンアミド(0.27 g)、トリエチルアミン (0.32ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-((メチル(3-フェニルプロピル)アミノ)スルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.43 g) を白色結晶として得た。

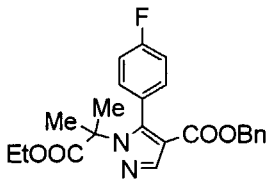
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.84 (3 H, s), 1.82-1.98 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.62 (2 H, t, J=7.8 Hz), 2.84 (3 H, s), 3.22(2 H, t, J=7.2 Hz), 6.71 (1 H, br), 7.10-7.21 (4 H, m), 7.22-7.33 (5 H, m), 7.43-7.52 (3 H, m), 8.07 (1 H, s)

実施例 162

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

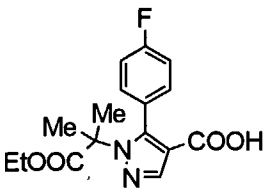


Boc ヒドラジン (1.0 g) と 2-ブロモ-2-メチルプロパン酸エチル (1.11 ml) および DMF (10ml) の混合物に氷冷下で水素化ナトリウム (0.36 g) を加えた。同温度で 1 時間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1)〕により精製し、無色油状物 (0.6 g) を得た。この油状物 (1.0 g) とトリフルオロ酢酸 (10 ml) を室温で 1 時間撹拌し、減圧濃縮して 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸エチルトリフルオロ酢酸塩 (1.48 g) を無色油状物として得た。実施例 154-(1) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル (1.2 g) および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.71 ml) のトルエン (15 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.75 ml) および先に合成した 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸エチルトリフルオロ酢酸塩 (1.29 g) を加えた。90℃で 6 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(97:3-85:15)〕で精製するこ

とにより黄色油状物（0.77 g）を得た。これをトルエン（10 ml）に溶解させ、p-トルエンスルホン酸(170 mg) を加えて100℃で1 時間撹拌した。放冷後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(4:1)〕により精製し、1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(0.64 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (6 H, s), 3.99 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.06 (2 H, s), 6.98-7.11 (4 H, m), 7.17-7.31 (5 H, m), 8.02 (1 H, s)

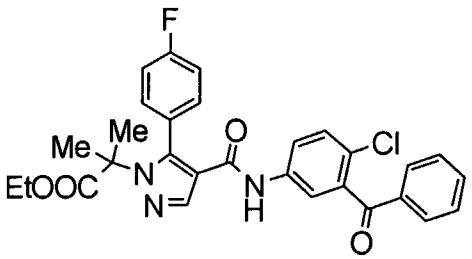
(2) 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例162-(1) で得られた 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(0.64 g) と酢酸エチル（10 ml)の混合物に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (60 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で4 時間撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.43 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.67 (6 H, s), 4.00 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.04-7.15 (2 H, m), 7.19-7.27 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

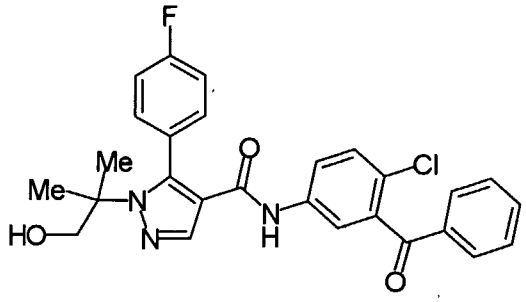
(3) 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル



実施例162-(2)で得られた1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.4 g)をTHF (10 ml)に溶解させ、DMF (20 μl)およびオキザリルクロリド (112 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例84-(1)で得られた (5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン(0.38 g)、トリエチルアミン(0.82 ml)およびTHF (5 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(0.39 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.69 (6 H, s), 4.02 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.83 (1 H, br), 7.18-7.27 (5 H, m), 7.37-7.48 (4 H, m), 7.54-7.63 (1 H, m), 7.74-7.79 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

(4) N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

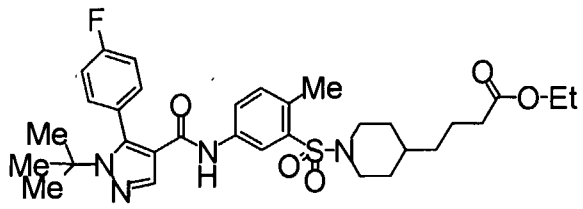


実施例162-(3)で得られた2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(0.3 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム(80 mg)を加えた。同温度で30分撹拌後、0℃で硫酸ナトリウム10水和物を加えて、室温で1.5時間撹拌した。セライトろ過して不溶物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄することによりN-{4-クロロ-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.25 g)を白色結晶として得た。この結晶の一部(0.15 g)、二酸化マンガン(0.26 g)およびクロロホルム(10 ml)の混合物を50℃で終夜撹拌した。セライトろ過して不溶物を除き、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することによりN-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.11 g)を白色結晶として得た。

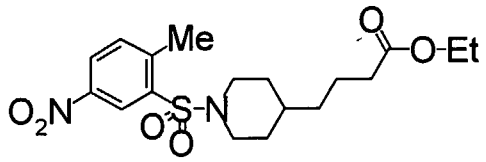
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (6 H, s), 3.81-3.93 (3 H, m), 6.76(1 H, br), 7.17-7.33 (4 H, m), 7.40-7.56 (4 H, m), 7.56-7.65 (1 H, m), 7.54-7.80 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例163

4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸エチル



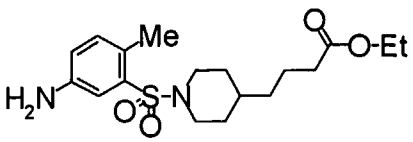
(1) 4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル



4-(ピペリジン-4-イル)ブタン酸エチル(254.4 mg)及びトリエチルアミン(0.316 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(254.0 mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3-3:7)〕で精製し、4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル(356.6 mg)を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17-1.38 (8 H, m), 1.59-1.68 (2 H, m), 1.78 (2 H, d, J=11.7 Hz), 2.28 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.69 (1 H, s), 2.76 (4 H, d, J=2.3 Hz), 3.78 (2 H, d, J=12.4 Hz), 4.12 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.29 (1 H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.73 (1 H, d, J=2.4 Hz)

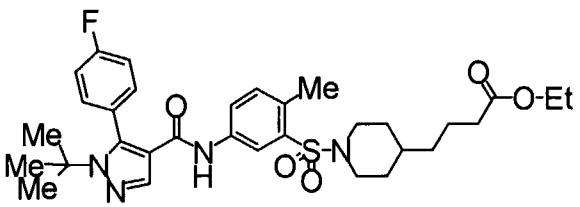
(2) 4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル



10%パラジウム炭素(50%水含有) (59.0 mg) の酢酸エチル (5 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 163-(1) で得られた 4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル(356.6 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4 時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮し、4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル(341.2 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18-1.30 (8 H, m), 1.58-1.66 (2 H, m), 1.72 (2 H, d, J=10.5 Hz), 2.26 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.47 (3 H, s), 2.53-2.63(2 H, m), 3.66-3.76 (4 H, m), 4.10 (2 H, t, J=7.2 Hz), 6.75 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(3) 4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸エチル



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (122.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.406 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(2.5 ml) に溶かし、実施例 163-(2)で得られた 4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニ

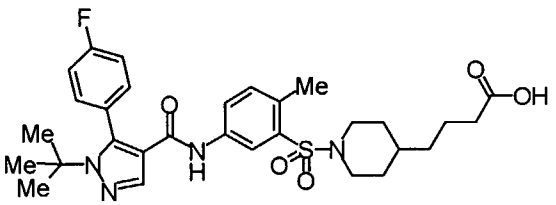
ル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル(206.4 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液及びトリエチルアミン (0.506 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-2:3)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸エチル(206.4 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (5 H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9 H, s), 1.63 (3 H, d, J=10.0 Hz), 1.73 (2 H, d, J=11.9 Hz), 2.17 (3 H, s), 2.27 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.48- 2.63 (4 H, m), 3.70 (2 H, d, J=10.2 Hz), 4.12 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.73 (1 H, s), 7.13 -7.17 (1 H, m), 7.27-7.35 (2 H, m), 7.40-7.52 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

融点: 168.5-169.4℃

実施例 164

4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸



実施例 163-(3) で得られた4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸エチル(160.7 mg) のエタノール (10 ml)

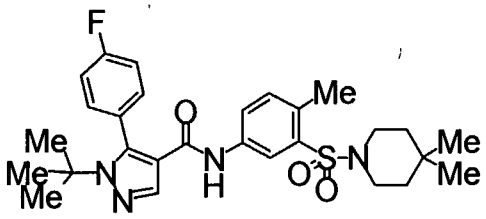
及びテトラヒドロフラン（10 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（5.00 ml）及び1N水酸化リチウム水溶液(0.40 ml)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸でpH4にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をクロロホルムーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)ブタン酸(139.4 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.94-1.34 (6 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.40-1.53 (3 H, m), 1.68 (2 H, d, J=13.8 Hz), 2.15 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.45 (3 H, s), 3.53(2 H, d, J=12.4 Hz), 7.23-7.32 (3 H, m), 7.39-7.46 (2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.89 (1 H, s)

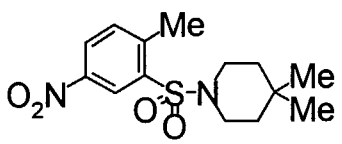
融点: 243.2-244.2℃

実施例165

1-tert-ブチル-N-{3-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 4,4-ジメチル-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン



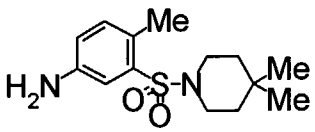
4,4-ジメチルピペリジン（256.4 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（534.0mg）及びトリエチ

ルアミン（0.663 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1-7:3)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4,4-ジメチル-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン(370.4 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.95 (6 H, s), 1.42-1.53 (4 H, m), 2.74 (3 H, s), 3.22-3.29 (4 H, m), 7.51 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.29 (1 H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.75 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点：125.1-125.5℃

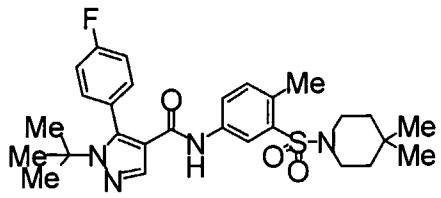
(2) 3-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルアニリン



10%パラジウム炭素（50%水含有）（140.6 mg）の酢酸エチル（15 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 165-(1) で得られた4,4-ジメチル-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン(370.4 mg）の酢酸エチル（10 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮し、3-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルアニリン(341.2 mg）を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.91 (6 H, s), 1.36-1.44 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.11-3.18 (4 H, m), 3.73 (2 H, s), 6.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.6Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.25 (1 H, s)

(3) 1-tert-ブチル-N-{3-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



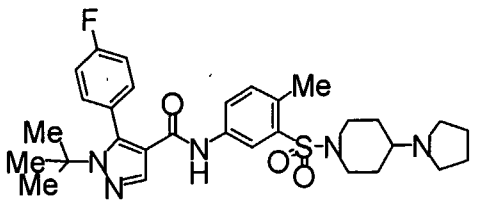
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (103.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.343 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に、実施例 165-(2) で得られた 3-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルアニリン (103.0 mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液及びトリエチルアミン (0.427 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-N-{3-[(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(171.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.92 (6 H, s), 1.37-1.45 (4 H, m), 1.48 (9 H, s), 2.52 (3 H, s), 3.10-3.18 (4 H, m), 6.75 (1 H, s), 7.16 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.27-7.34 (2 H, m), 7.42-7.52 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

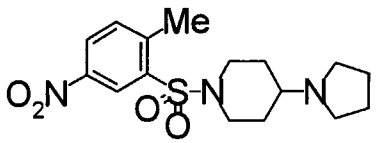
融点: 229.1-229.6℃

実施例 166

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン

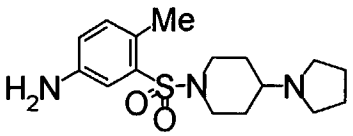


4-ピロリジノピペリジン (256.4 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (473.0mg) 及びトリエチルアミン (0.587 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(556.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49-1.57 (1 H, m), 1.63 (1 H, d, J=4.0Hz), 1.76- 1.80(4 H, m), 1.92-2.02 (2 H, m), 2.08-2.18 (1 H, m), 2.54 (4 H, t, J=5.5 Hz), 2.73 (3 H, s), 2.85- 2.95 (2 H, m), 3.70 (2 H, dt, J=12.7, 3.4 Hz), 7.50 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.29 (1 H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 8.76 (1 H, d, J=2.3 Hz)

融点: 138.8-139.4℃

(2) 4-メチル-3-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]アニリン

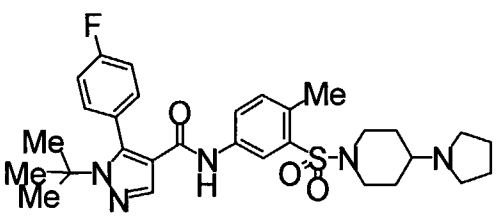


10%パラジウム炭素（50%水含有）（83.5 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 166-(1)で得られた 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(556.6 mg) の酢酸エチル (15 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-メチル-3-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]アニリン(421.1 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44-1.56 (2 H, m), 1.75-1.80 (4 H, m), 1.94 (2 H, d, J=13.2 Hz), 2.01-2.11 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.49-2.59 (4 H, m), 2.73 (2 H, td, J=12.0, 2.4 Hz), 3.67 (2 H, d, J=12.6 Hz), 3.74 (2 H, s), 6.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.25 (1 H, s)

融点: 140.3-140.8℃

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (110.1 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)

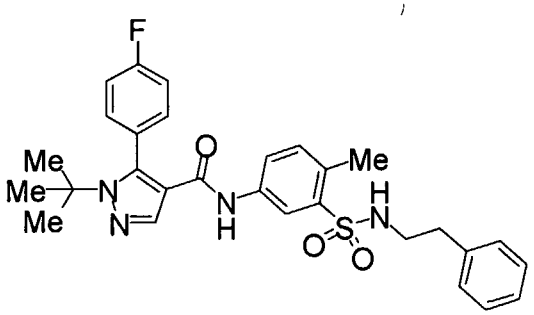
のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.366 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 mL）に溶かし、実施例 166-(2)で得られた4-メチル-3-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]アニリン(136.0 mg）及びトリエチルアミン（0.457 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルの混合液にあけ、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(120.2 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (11 H, s), 1.63 (4 H, s), 1.83 (2 H, dd, J=12.4, 3.4 Hz), 1.98-2.08 (1 H, m), 2.38-2.47 (7 H, m), 2.63-2.74 (2 H, m), 3.37-3.50 (2 H, m), 7.22-7.32 (3 H, m), 7.39-7.46 (2 H, m), 7.79 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.04 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.90 (1 H, s)

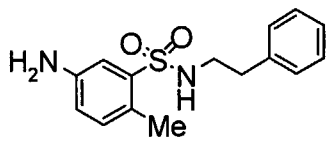
融点: 247.4-247.7℃

実施例 167

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-フェニルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



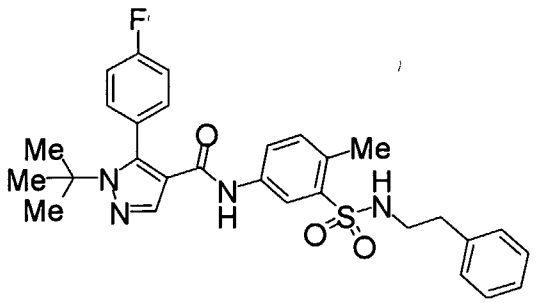
(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.0 g) を THF (20 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (1.42 ml) および2-フェニルエチル-1-アミン(1.07 ml) を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して2-メチル-5-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド(2.39g) を淡黄色結晶として得た。この一部 (1.0 g) と酢酸エチル (10 ml) の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C (100 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.96 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.29 (3 H, s), 2.76 (2 H, t, J=6.9 Hz), 3.14-3.23 (2 H, m), 3.74 (2 H, br), 4.38 (1 H, br), 6.74 (1 H, dd, J=7.8, 2.4Hz), 7.02 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.08 (1 H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.20-7.32 (5 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-フェニルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



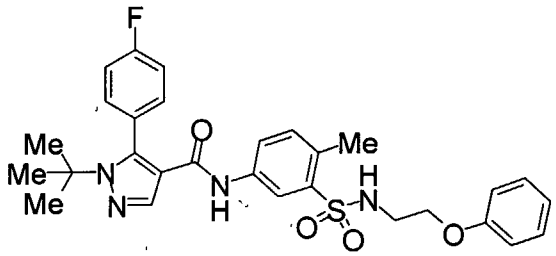
実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(30 μl) およびオキザリルクロリド (117 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 167-(1) で得られた 5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニルエチル)ベンゼンスルホン

アミド(0.36 g)、トリエチルアミン (0.48 ml) およびTHF(5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-フェニルエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.57 g) を白色結晶として得た。

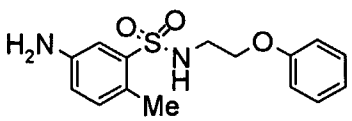
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.34 (3 H, s), 2.77 (2 H, t, J=6.6 Hz), 3.14-3.24 (2 H, m), 4.33 (1 H, t, J=6.3 Hz), 6.76 (1 H, br), 7.05-7.37 (7 H, m), 7.44-7.52 (5 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 168

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-フェニルオキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニルオキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

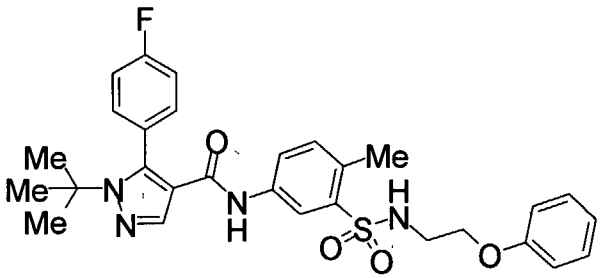


2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.0 g) をTHF (20 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (1.42 ml) および2-フェノキシエチルアミン(1.22 ml) を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、

減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して2-メチル-5-ニトロ-N-(2-フェニルオキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(2.71 g)を淡黄色結晶として得た。この一部(1.0 g)と酢酸エチル(10 ml)の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C(100 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニルオキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(1.0 g)を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.49 (3 H, s), 3.30-3.40 (2 H, m), 3.74(2 H, br), 3.92 (2 H, t, J=4.8 Hz), 5.05 (1 H, t, J=6.0 Hz), 6.72 (1 H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 6.76-6.81 (2 H, m), 6.90-6.99 (1 H, m), 7.01 (1 H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.28 (2 H, m), 7.32 (1 H, d, J=2.4 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-フェニルオキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



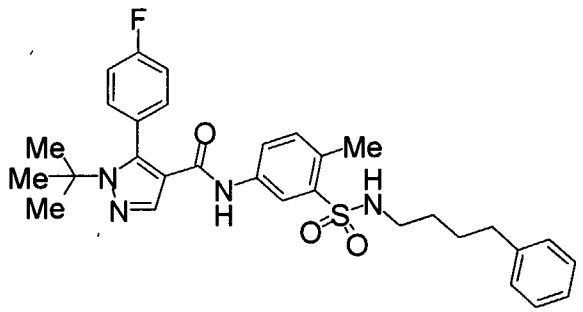
実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.3 g)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(30 μl)およびオキザリルクロリド(117 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例168-(1)で得られた5-アミノ-2-メチル-N-(2-フェニルオキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(0.39 g)、トリエチルアミン(0.48ml)およびTHF(10 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネ

シウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-フェニルオキシエチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.58 g) を白色結晶として得た。

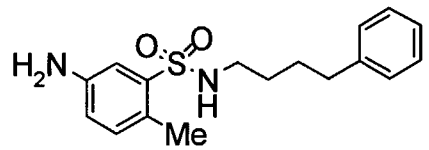
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.30-3.40(2 H, m), 3.94 (2 H, t, J=5.1 Hz), 4.96-5.01 (1 H, m), 6.70-6.82 (3 H, m), 6.90-7.00 (1 H, m), 7.13 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.38 (5 H, m), 7.40-7.54 (3 H, m), 7.58 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例 169

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(4-フェニルブチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(4-フェニルブチル)ベンゼンスルホンアミド

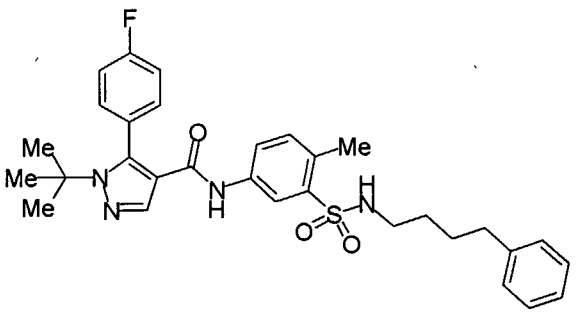


2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (2.0 g) を THF (20 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (1.42 ml) および4-フェニルブタン-1-アミン(1.2 ml) を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して2-メチル-5-ニトロ-N-(4-フェニルブチル)ベンゼンスルホンアミド(1.0 g) を白

色結晶として得た。この結晶（1.0 g）と酢酸エチル（10 ml）の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C（100 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して5-アミノ-2-メチル-N-(4-フェニルブチル)ベンゼンスルホンアミド(0.9 g）を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.68 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.54(2 H, t, J=7.5 Hz), 2.80-2.96 (2 H, m), 3.75 (2 H, br), 4.44 (1 H, t, J=6.0Hz), 6.75 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.04 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.06-7.31 (6 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(4-フェニルブチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



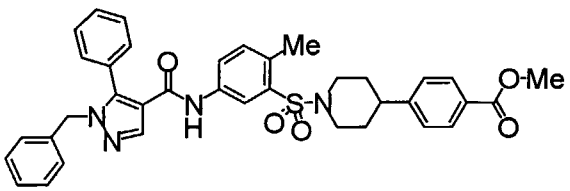
実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.3 g）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF(30 μl）およびオキザリルクロリド（117 μl）を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（5 ml）に溶解した。この溶液を実施例169-(1) で得られた 5-アミノ-2-メチル-N-(4-フェニルブチル)ベンゼンスルホンアミド(0.4 g)、トリエチルアミン（0.48 ml）およびTHF(10 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(4-フェ

ニルブチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.64 g) を白色結晶として得た。

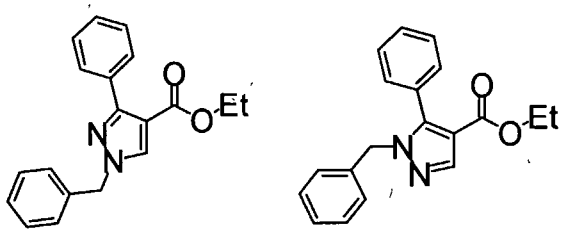
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.61 (2 H, m), 1.48 (9 H, s), 2.51(3 H, s), 2.56 (2 H, t, J=6.6 Hz), 2.86-3.00 (2 H, m), 4.33 (1 H, t, J=6.3 Hz), 6.75 (1 H, br), 7.07-7.35 (8 H, m), 7.40-7.55 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例 170

4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



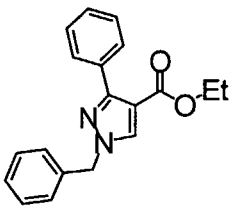
(1) 1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル及び1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



ベンゾイル酢酸エチル (3.00 g) 及び N,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール (2.49 mL) のトルエン (50 mL) 溶液を終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をエタノール(50 mL) に溶解し、ベンジルヒドラジン塩酸塩 (2.72 g) 及びトリエチルアミン (2.39 mL) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(49:1-4:1)→酢酸エチル〕で精製し、1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチ

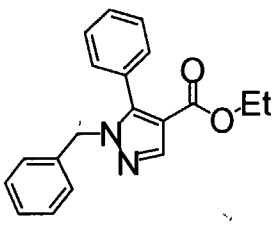
ル (0.8150 g) を無色液体として、及び1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを白色固体として得た。この白色固体は、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、精製した1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.25 g) を白色結晶として得た。

1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



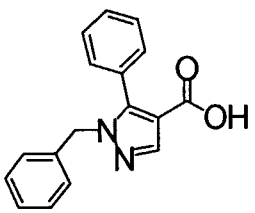
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (3 H, t, J=7.1 Hz), 4.21 (2 H, q, J=7.1 Hz), 5.34 (2 H, s), 7.29 - 7.44 (8 H, m), 7.78 (2 H, dd, J=7.7, 1.7 Hz), 7.91 (1 H, s)

1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.18 (2 H, s), 7.00 (2 H, dd, J=7.0, 2.4 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.25-7.29 (5 H, m), 7.38-7.49 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

(2) 1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

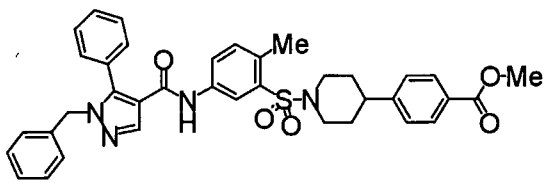


実施例 170-(1) で得られた1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.12 g) のエタノール (30 ml) 及びテトラヒドロフラン(30

ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）及び1N水酸化リチウム水溶液（6 ml）を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.87 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5.16 (2 H, s), 6.97-7.03 (2 H, m), 7.25-7.31 (5 H, m), 7.38-7.49 (3 H, m), 8.09 (1 H, s)

(3) 4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



実施例 170-(2) で得られた1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（71.8 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.225 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶かし、実施例 135-(2) で得られた4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(100.0 mg）及びトリエチルアミン（0.280 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルの混合液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(4:1-2:3)〕で精製し、酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾー

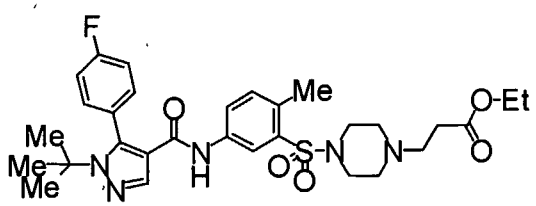
ル-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(119.4 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.77-1.93 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.57-2.70 (1 H, m), 2.71-2.83 (2 H, m), 3.87 (2 H, d, J=12.4 Hz), 3.91 (3 H, s), 5.19 (2 H, s), 6.96-7.04 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.27-7.39 (7 H, m), 7.54-7.66 (4 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.20 (1 H, s)

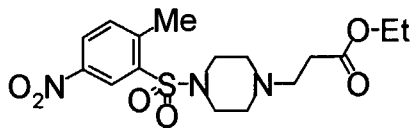
融点: 203.4-205.7℃

実施例 171

3-(4-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロパン酸エチル



(1) 3-{4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}プロパン酸エチル



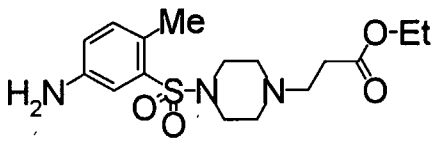
3-(ピペラジン-1-イル)プロピオン酸エチル (461.6 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(473.0 mg) 及びトリエチルアミン (0. 725 ml)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン

ー酢酸エチル(4:1-1:4)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-{4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}プロパン酸エチル(774.6 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.45 (2 H, t, J=7.1 Hz), 2.51-2.58 (4 H, m), 2.68-2.73 (2 H, m), 2.74 (3 H, s), 3.21-3.31 (4 H, m), 4.08-4.17 (2 H, m), 7.52 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.30 (1 H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.72 (1 H, s)

融点: 70.6-76.8℃

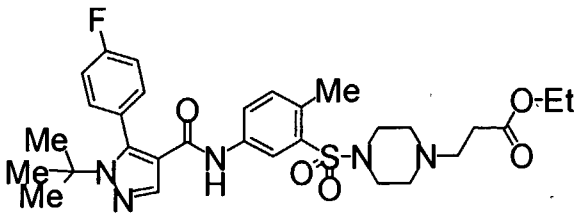
(2) 3-{4-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}プロパン酸エチル



10%パラジウム炭素(50%水含有)(85.2 mg)の酢酸エチル(5 ml)懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 171-(1)で得られた3-{4-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}プロパン酸エチル(731.8 mg)の酢酸エチル(15 ml)溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサンー酢酸エチル(4:1)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-{4-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}プロパン酸エチル(656.1 mg)を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.42-2.53 (9 H, m), 2.69 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.11-3.20 (4 H, m), 3.74 (2 H, s), 4.12 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.6 Hz), 7.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.20 (1 H, d, J=2.6 Hz)

(3) 3-(4-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロパン酸エチル



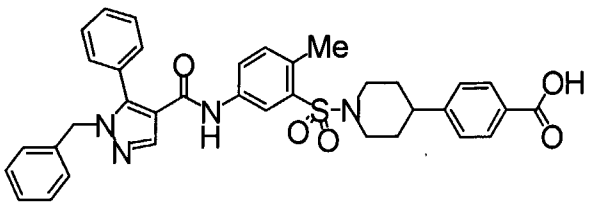
実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (93.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.308 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶かし、実施例 171-(2) で得られた3-{4-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}プロパン酸エチル(125.4 mg) 及びトリエチルアミン (0.38 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-(4-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロパン酸エチル(190.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9 H, s), 2.42-2.54 (9 H, m), 2.70 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.17 (4 H, m), 4.13 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.70 (1 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.35 (2 H, m), 7.39-7.52 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

融点: 187.3-187.8℃

実施例 172

4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



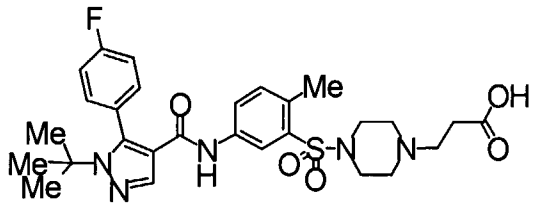
実施例 170－(3) で得られた 4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(79.7 mg) のエタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.00 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.12 ml)を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N 塩酸で pH4 にした。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。この結晶を加熱したクロロホルム-メタノール(1:1) の混合溶媒に溶解し、沈殿をろ去した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで処理し、析出した結晶をろ取した。残渣をクロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(55.7 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55-1.70 (2 H, m), 1.84 (2 H, d, J=10.5 Hz), 2.52 (3 H, s), 2.60-2.75 (3 H, m), 3.71 (2 H, d, J=12.1 Hz), 5.22 (2 H, s), 6.94(2 H, dd, J=7.6, 1.8 Hz), 7.17-7.40 (9 H, m), 7.42-7.48 (3 H, m), 7.85 (3 H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.26 (1 H, s), 10.07 (1 H, s)

融点: 289.0-289.3℃

実施例 173

3-(4-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロパン酸



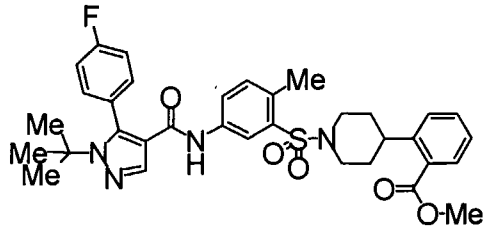
実施例 171－(3) で得られた 3-(4-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロパン酸エチル(156.7 mg) のエタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.26 ml)を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、1N 塩酸で pH4 にした。析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。3-(4-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)プロパン酸 (132.3 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.32 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.39-2.48 (8 H, m), 2.52-2.58 (2 H, m), 2.94-3.08 (4 H, m), 7.28 (3 H, q, J=9.0Hz), 7.39-7.44 (2 H, m), 7.81 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 8.01 (1 H, d, J=2.1Hz), 8.13 (1 H, s), 9.91 (1 H, s)

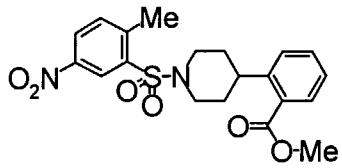
融点: 232.9-233.9℃

実施例 174

2-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



(1) 2-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

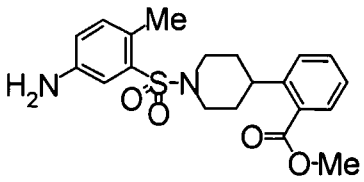


4-(2-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (225.4 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(208.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.381 ml) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-3:2)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、2-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(259.3 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.76-1.90 (2 H, m), 1.92-2.00 (2 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.81-2.90 (2 H, m), 3.51-3.62 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.94-4.00 (2 H, m), 7.28- 7.32 (1 H, m), 7.37 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.47-7.56 (2 H, m), 7.84 (1 H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 8.75 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点：145.7-146.8℃

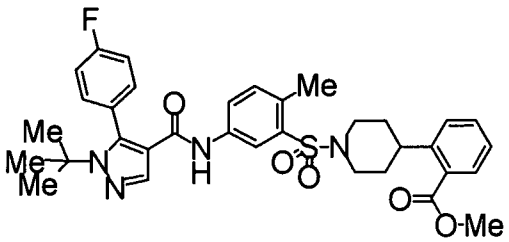
(2) 2-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



10%パラジウム炭素（50%水含有）（163.4 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 174-(1) で得られた2-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(225.9 mg) の酢酸エチル（20 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3-3:7)〕で精製し、2-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（202.9 mg）を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.71-1.87 (2 H, m), 1.87-1.95 (2 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.72 (2 H, td, J=12.1, 2.9 Hz), 3.41-3.56 (1 H, m), 3.76 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 3.88-3.92 (2 H, m), 6.77 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.09(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.24 (2 H, d, J=2.4 Hz), 7.31-7.39 (1 H, m), 7.48 (1 H, td, J=7.7, 1.4 Hz), 7.81 (1 H, dd, J=7.7, 1.2 Hz)

(3) 2-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（72.4 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml)のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.241 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に、実施例 174-(2) で得

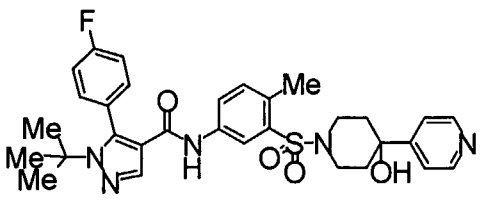
られた2-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（107.3 mg）のテトラヒドロフラン(5 ml）溶液及びトリエチルアミン（0.300 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-2:3)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、2-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(164.5 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.71-2.00 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.69 (2 H, td, J=11.9, 2.7 Hz), 3.47 (1 H, tt, J=11.9, 3.7 Hz), 3.84-3.92 (5 H, m), 6.73 (1 H, s), 7.16-7.25 (1 H, m), 7.28-7.40 (4 H, m), 7.42-7.53 (5 H, m), 7.81 (1 H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 8.08 (1 H, s)

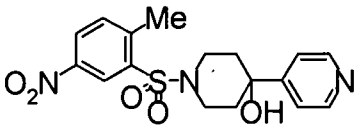
融点：191.5-191.8℃

実施例175

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



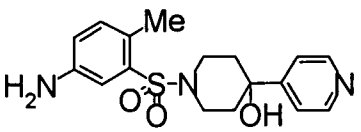
(1) 1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール



4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン（310.3 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（410.0 mg）及びトリエチルアミン（0.510 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-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（9:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール(454.5 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 (1 H, s), 1.81 (2 H, d, J=13.0Hz), 2.14-2.26 (2 H, m), 2.78 (3 H, s), 3.23-3.32 (2 H, m), 3.79-3.85 (2 H, m), 7.37-7.39 (2 H, d, J=6.0 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.32 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.63 (2 H, d, J=6.0 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.3 Hz)

(2) 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール



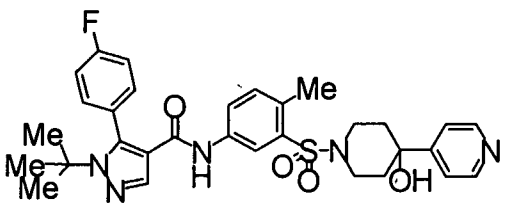
10%パラジウム炭素（50%水含有）(140.0 mg）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 175-(1) で得られた1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール(434.2 mg）の酢酸エチル（20 ml）溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル

(20 ml) 及びメタノール (2.5 ml) に溶かし、これを、窒素雰囲気下で10%パラジウム炭素 (50%水含有) (140.0 mg) の酢酸エチル(5 ml) 懸濁液に加え、再び室温で水素雰囲気下、8時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで処理し、析出した結晶をろ取した。1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール(313.1 mg) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 (2 H, d, J=12.8 Hz), 1.93 (2 H, td, J=12.8, 4.2 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.88 (2 H, t, J=12.8 Hz), 3.51 (2 H, dd, J=12.8, 4.2 Hz), 5.31 (1 H, s), 5.40 (2 H, s), 6.74 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.06-7.08 (2 H, m), 7.43 (2 H, d, J=6.2 Hz), 8.51 (2 H, d, J=6.2 Hz)

融点: 212.1-214.0℃

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (115.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.382 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に、実施例 175-(2) で得られた 1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール (152.0 mg) のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.477 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽

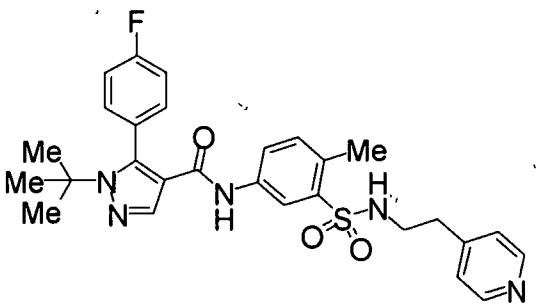
和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)→酢酸エチル〕で精製し、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(108.7 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.63 (2 H, d, J=12.6Hz), 1.86-1.99 (2 H, m), 2.82-2.97 (2 H, m), 3.50 (2 H, dd, J=12.6, 2.6 Hz), 5.32 (1 H, s), 7.23-7.29 (2 H, m), 7.34 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40-7.45 (4 H, m), 7.82 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 8.08 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.14 (1 H, s), 8.48-8.53 (2 H, m), 9.92 (1 H, s)

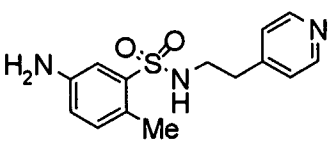
融点: 225.2-225.3℃

実施例 176

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

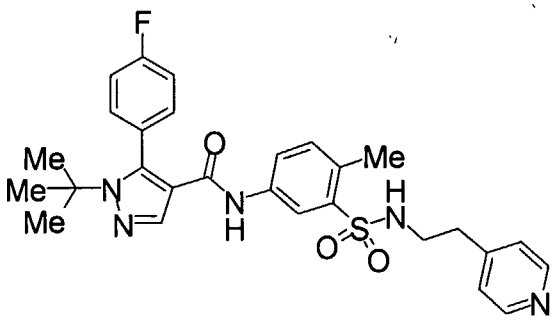


2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.0 g) をTHF (10 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (0.77 ml) および2-(ピリジン-4-イ

ル)エタンアミン(0.54 g) を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して2-メチル-5-ニトロ-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(1.27 g) を黄色結晶として得た。この一部 (0.5 g) と THF (5 ml) の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C (50 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄することにより5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.41 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.35 (3 H, s), 2.78 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.20-3.30 (2 H, m), 3.77 (2 H, br), 4.39-4.50 (1 H, m), 4.38 (1 H, br), 6.77 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 6.99-7.10 (2 H, m), 7.20-7.35 (5 H, m), 8.45-8.55 (2 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



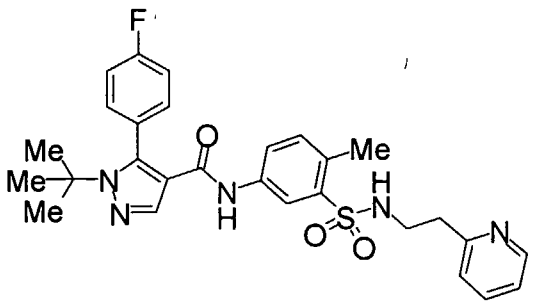
実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (78 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 176-

(1)で得られた5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.24 g)、トリエチルアミン (0.32 ml) およびTHF(5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(50:50-30:70)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.12 g) を白色結晶として得た。

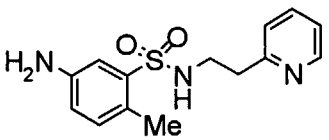
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.79 (2 H, t, J=6.9 Hz), 3.14-3.24 (2 H, m), 5.66 (1 H, t, J=6.6 Hz), 7.05 (2 H, d, J=6.0Hz), 7.12 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.20-7.33 (2 H, m), 7.38 (1 H, br), 7.40-7.50 (3 H, m), 7.11 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.09 (1 H, s), 8.47 (1 H, d, J=6.0 Hz)

実施例177

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



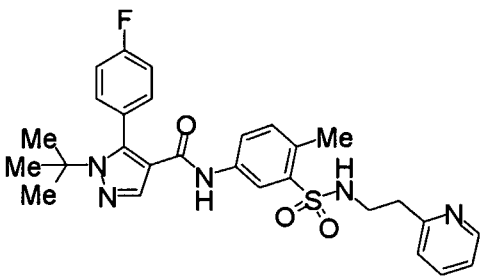
(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド



2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（1.0 g）をTHF（10 ml）に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン（0.77 ml）および2-(ピリジン-4-イル)エタンアミン(0.54 g）を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して2-メチル-5-ニトロ-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(1.3 g）を白色結晶として得た。この一部（0.5 g）とTHF（5 ml）の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C（50 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して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-酢酸エチル(50:50-30:70)〕により精製し、5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド（0.45 g）を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.45 (3 H, s), 2.88-3.00 (2 H, m), 3.25-3.40 (2 H, m), 3.74 (2 H, br), 6.20-6.31 (1 H, m), 6.73 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.02 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.10-7.20 (1 H, m), 7.34 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.59 (1 H, td, J=7.5, 2.1 Hz), 8.44-8.50 (1 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



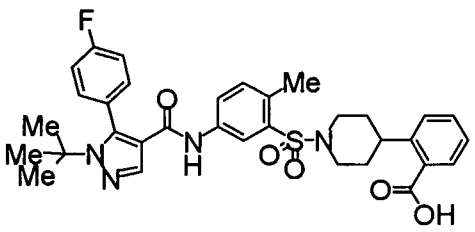
実施例 2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.3 g）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF(20 μl）およ

びオキザリルクロリド（117 μl）を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF（5 ml）に溶解した。この溶液を実施例 177-(1)で得られた 5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.37 g)、トリエチルアミン（0.48 ml）および THF(5 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(50:50-30:70)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.13 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.48 (3 H, s), 2.90 (2 H, t, J=6.3 Hz), 3.20-3.32 (2 H, m), 6.74 (1 H, t, J=6.0 Hz), 7.01-7.25 (5 H, m), 7.37-7.45 (2 H, m), 7.53-7.61 (1 H, m), 7.71-7.77 (2 H, m), 8.13 (1 H, s), 8.27(1 H, br), 8.42-8.46 (1 H, m)

実施例 178

2-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



実施例 174－(3) で得た 2-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(109.3 mg) のエタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液（1.00 ml)

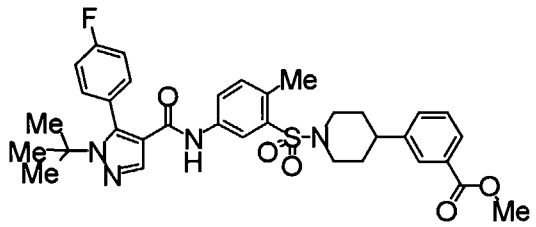
及び1N水酸化リチウム水溶液(0.173 ml)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、2-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸(66.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.72-1.96 (4 H, m), 2.53 (3 H, s), 2.65-2.78 (2 H, m), 3.52-3.63 (1 H, m), 3.86 (2 H, d, J=12.1Hz), 6.83 (1 H, s), 7.17 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.27-7.34 (3 H, m), 7.38-7.43 (2 H, m), 7.45-7.55 (4 H, m), 7.90-7.95 (1 H, m), 8.08 (1 H, s)

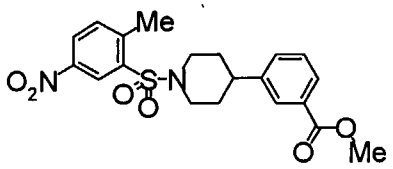
融点: 219.7-220.1℃

実施例179

3-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



(1) 3-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

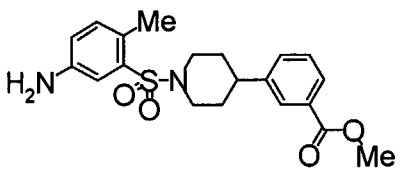


4-(3-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン塩酸塩 (265.0 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(244.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.45 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、3-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(362.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.76-1.90 (2 H, m), 1.93-2.00 (2 H, m), 2.61-2.76 (1 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.89 (2 H, td, J=12.1, 2.6 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.95 (2 H, d, J=12.1 Hz), 7.37-7.42 (2 H, m), 7.55 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.88 - 7.93 (1 H, m), 8.32 (1 H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点：154.8-155.9℃

(2) 3-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



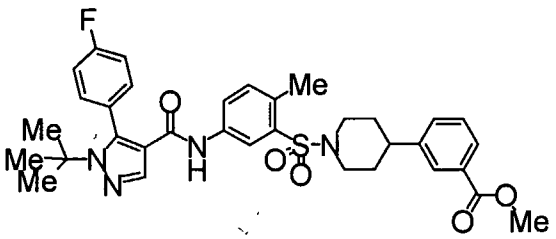
10%パラジウム炭素 (50%水含有) (122.1 mg) の酢酸エチル (5 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 179-(1)で得た3-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(323.3 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム

炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1-3:7)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、3-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(284.7 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68-1.98 (4 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.55-2.69 (1 H, m), 2.69-2.81 (2 H, m), 3.55-3.83 (2 H, m), 3.85-3.92 (5 H, m), 6.78 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.10 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.28 (1 H, d, J=2.4Hz), 7.35-7.41 (2 H, m), 7.85-7.92 (2 H, m)

融点: 114.2-114.9℃

(3) 3-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



実施例 2-(2) で得た 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (90.3 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.300 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に、実施例 179-(2) で得られた 3-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (134.0 mg) のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.341 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－

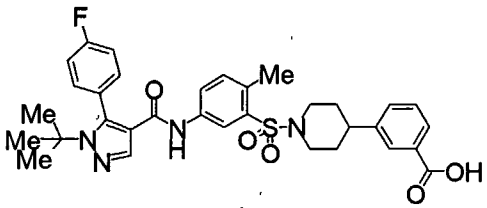
酢酸エチル(4:1-2:3)] で精製し、クロロホルムーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(169.3 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.67-1.99 (4 H, m), 2.54-2.66 (4 H, m), 2.68-2.80 (2 H, m), 3.84-3.93 (5 H, m), 6.75 (1 H, s), 7.18(1 H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.41 (5 H, m), 7.46-7.53 (2 H, m), 7.55 (1 H, d, J=2.4Hz), 7.85-7.92 (2 H, m), 8.08 (1 H, s)

融点: 236.5-236.7℃

実施例 180

3-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



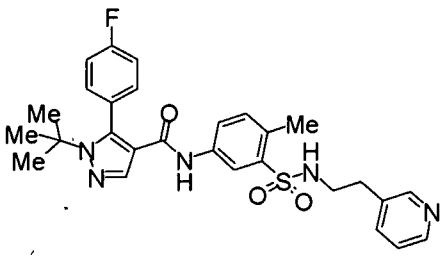
実施例 179－(3) で得た 3-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(137.8 mg) のエタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.220 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N 塩酸で酸性にし、析出した結晶をろ取し、水で洗浄した。この結晶をクロロホルムーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸(108.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.53-1.68 (2 H, m), 1.80-1.91 (2 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.62-2.75 (3 H, m), 3.69 (2 H, d, J=12.1 Hz), 7.23-7.35 (3 H, m), 7.37-7.47 (5 H, m), 7.72-7.86 (3 H, m), 8.08 (1 H, d, J=2.1Hz), 8.14 (1 H, s), 9.92 (1 H, s)

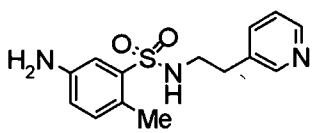
融点: 186.9-190.0℃

実施例 181

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

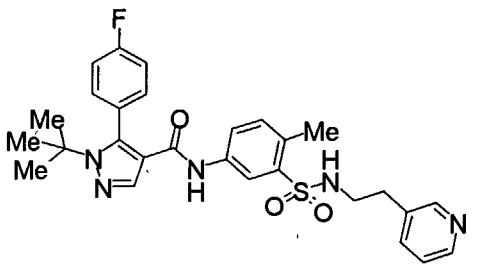


2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.0 g) を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (0.77 ml) および2-(ピリジン-3-イル)エタンアミン(0.54 g) を加えた。同温度で2時間撹拌後、反応液を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、2-メチル-5-ニトロ-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(1.3 g) を白色結晶として得た。この一部 (0.45 g) と THF (10 ml) の混合物に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (45 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、得られたろ液を減圧濃縮して残

渣をヘキサン-酢酸エチルで洗浄することにより5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.41 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.36 (3 H, s), 2.78 (2 H, t, J=6.9 Hz), 3.00-3.28 (2 H, m), 3.77 (2 H, br), 4.655 (1 H, br), 6.75 (1 H, dd, J=8.1, 2.4Hz), 7.04 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.13-7.46 (1 H, m), 8.31-8.34 (1 H, m), 8.40-8.46(1 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

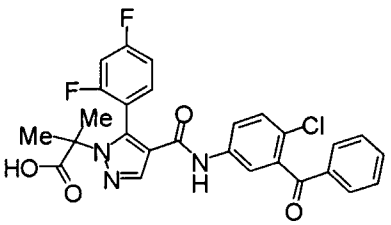


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (117 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例181-(1)で得られた5-アミノ-2-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド(0.37 g)、トリエチルアミン (0.48 ml) およびTHF(5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(50:50-30:70)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフ

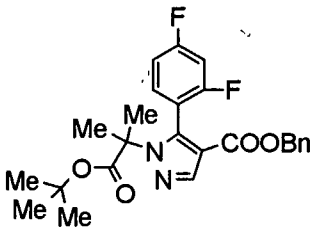
ェニル)-N-(4-メチル-3-{[(2-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.32 g) を白色結晶として得た。1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.45 (3 H, s), 2.78 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.10-3.20 (2 H, m), 6.34 (1 H, t, J=6.0 Hz), 7.10 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.12-7.26 (3 H, m), 7.38-7.46 (3 H, m), 7.59 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.73(1 H, d, J=2.4 Hz), 7.92 (1 H, br), 8.10 (1 H, s), 8.36 (1 H, br), 8.40-8.44 (1 H, m)

実施例 182

2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



(1) 1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

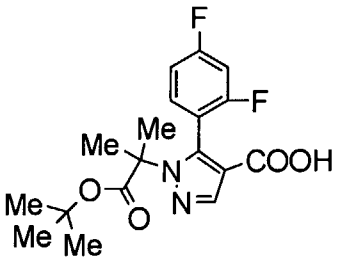


ベンジルオキシカルボニルヒドラジン (10 g) と 2-ブロモ-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (13.4 g) および DMF (200 ml) の混合物に氷冷下で水素化ナトリウム(2.48 g) を加えた。同温度で 1 時間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(170 ml) に溶解させた。窒素雰囲気下で 10% Pd-C (1.5 g) を加え、水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮して 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン

酸 tert-ブチルを黄色油状物として得た。2, 4-ジフルオロ安息香酸 (27.8 g)、CDI (29.9 g)の THF (250 ml) 溶液を室温で 1 時間撹拌した。実施例 154-(1)で得られたカリウム塩(49 g) および塩化マグネシウム (20.1 g) を加え、70℃で終夜撹拌した。放冷後、0℃で 6N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(8:1)〕により精製し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル (38.95 g) を橙色油状物として得た。この一部 (11.37g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.76 ml) のトルエン (110 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (10.9 ml) および先に得られた 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (9.56 g) を加えた。60℃で 4 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(3:1-2:1)〕で精製し、得られた残渣をトルエン (100 ml) に溶解させた。p-トルエンスルホン酸 (0.75 g) を加え、90℃で 1.5 時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(4:1-3:1)〕により精製し、1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(9.76 g) を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.47 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 5.07 (2 H, br), 6.70-6.90 (2 H, m), 7.10-7.39 (6 H, m), 8.05 (1 H, s)

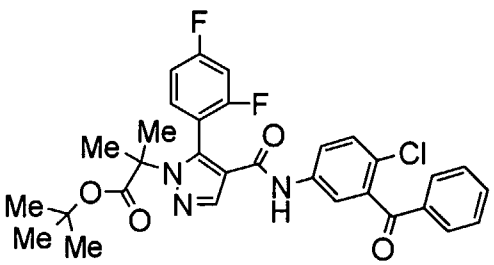
(2) 1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例182-(1)で得られた1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(5.2 g)と酢酸エチル(50 ml)の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C(500 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で5時間撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.98 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.47 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 6.83-6.95 (2 H, m), 7.20-7.30 (1 H, m), 8.03 (1 H, s)

(3) 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸tert-ブチル

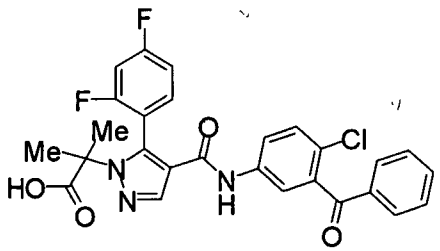


実施例182-(2)で得られた1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.5 g)を

THF (10 ml) に溶解させ、DMF (50 μl) およびオキザリルクロリド (0.13 ml) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例84-(1)で得られた (5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン(0.42 g)、トリエチルアミン(0.58 ml) およびTHF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(85:15-75:25)〕で精製し、2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル(0.8 g) を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.48 (3 H, s), 1.84 (3 H, s), 6.90-7.02 (2 H, m), 7.18-7.65 (8 H, m), 7.75-7.83 (2 H, m), 7.98 (1 H, s)

(4) 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



実施例182-(3) で得られた2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル(0.8 g) とトリフルオロ酢酸 (5 ml) の混合物を室温で6 時間撹拌した。減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボ

ニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(0.66 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55 (3 H, s), 1.87 (3 H, s), 6.85-7.00(2 H, m), 7.28-7.50 (4 H, m), 7.58-7.62 (2 H, m), 7.73-7.82 (2 H, m) 8.17 (1 H, s), 9.02 (1 H, br)

融点: 232-233℃

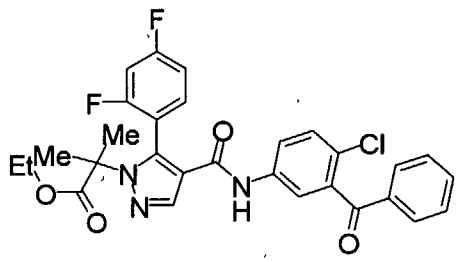
元素分析値: $C_{27}H_{20}ClF_2N_3O_4$ として

計算値(%) : C,61.90; H,3.85; N, 8.02.

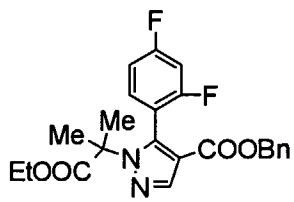
実測値(%) : C,61.73; H,3.94; N, 7.79.

実施例 183

2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル



(1) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

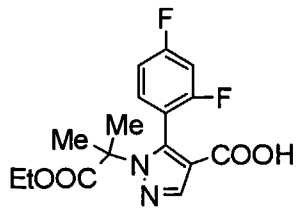


実施例 182-(1) で得られた 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル (7.0 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(4.16 ml) のトルエン (70 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (80 ml) に溶解し、トリエチルアミン(5.38

ml）および実施例 162-(1) で得られた 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸エチルトリフルオロ酢酸塩(9.4 g) を加えた。80℃で 4 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(87:13-80:20)〕で精製し、得られた残渣をトルエン (70 ml) に溶解させた。p-トルエンスルホン酸 (0.46 g) を加え、110℃で 2 時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(87:13-80:20)〕により精製し、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.56 g) を橙色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (3 H, t, J=6.9 Hz), 1.58 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 3.93-4.10 (2 H, m), 5.07 (2 H, s), 6.76 (1 H, td, J=8.7, 2.4 Hz), 6.80-6.90 (1 H, m), 7.09-7.20 (3 H, m), 7.22-7.32 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

(2) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

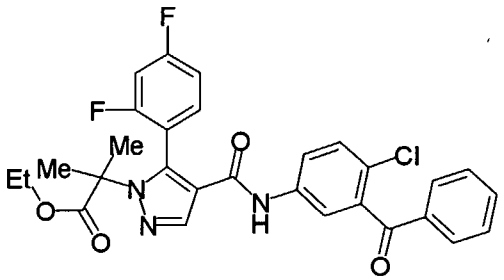


実施例 183-(1) で得られた 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.56 g) と酢酸エチル (50 ml) の混合物に窒素雰囲気下で 10% Pd-C (350 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することに

より 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.26 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.58 (3 H, s), 1.81 (3 H, s), 3.80-4.08 (2 H, m), 6.81-6.96 (2 H, m), 7.12-7.22 (1 H, m), 8.02(1 H, s)

(3) 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル

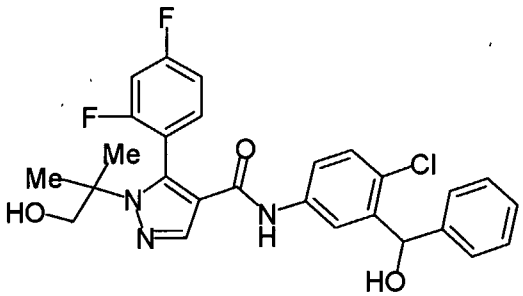


実施例 183-(2)で得られた 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.0 g) を THF (20 ml) に溶解させ、DMF (50 μl) およびオキザリルクロリド (0.56 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 84-(1)で得られた (5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン(1.9 g)、トリエチルアミン(4.12 ml) および THF (20 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20-70:30)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(2.2 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (3 H, t, J=6.9 Hz), 1.59 (3 H, s), 1.83 (3 H, s); 3.97-4.10 (2 H, m), 6.90-7.03 (2 H, m), 7.20-7.37 (3 H, m), 7.40-7.61 (4 H, m), 7.75-7.81 (2 H, m), 7.97 (1 H, s)

実施例 184

N-{4-クロロ-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



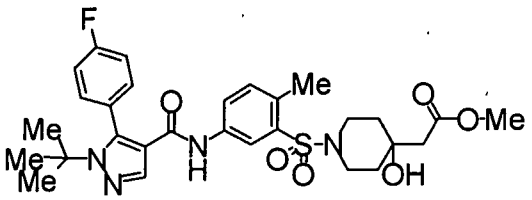
実施例 183-(3) で得られた 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(1.5 g) を THF (20 ml) に溶解させ、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム (150 mg) を加えた。同温度で1 時間撹拌後、0℃で硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて、室温で 1 時間撹拌した。セライトろ過して不溶物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(75:25-67:33)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより N-{4-クロロ-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.92 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (9/4 H, s), 1.35 (9/4 H, s), 1.86(6/4 H, s), 3.77-3.99 (9/4 H, m), 4.05-4.20 (3/4 H, m), 6.13 (3/4 H, d, J=3.9Hz), 6.21 (1/4 H, d, J=3.9 Hz), 6.42-6.60 (1/4 H, m), 6.94-

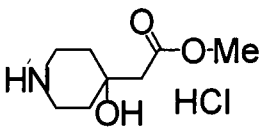
7.43 (10 H, m), 7.50-7.61 (5/4 H, m), 7.62-7.71 (1/4 H, m), 7.96 (3/4 H, s), 8.24 (1/4 H, d, J=4.8 Hz), 8.37-8.42 (1/4 H, m)

実施例 185

(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル



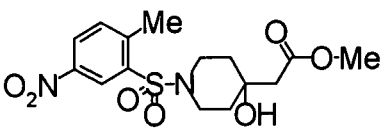
(1) (4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル塩酸塩



メタノール (30 ml) に-10℃で塩化チオニル (2.7 ml) を滴下し、10分撹拌後、Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., (1982) 17 pp. 531-535に記載の方法で合成した(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸 (2.46 g) を加え、30分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取した。(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル塩酸塩(2.60 g)を白色結晶として得た。

融点: 136-139℃

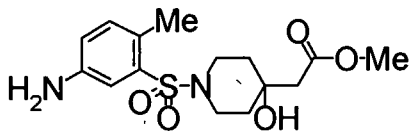
(2) {4-ヒドロキシ-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸メチル



実施例 185－(1) で得た(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル塩酸塩 (189.5 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(213.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.265 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、{4-ヒドロキシ-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸メチル (145.9 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67-1.82 (4 H, m), 2.50 (2 H, s), 2.73 (3 H, s), 3.15 (2 H, td, J=12.2, 2.8 Hz), 3.63 (2 H, s), 3.66-3.68 (1 H, m), 3.73 (3 H, s), 7.51 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.29 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.73(1 H, d, J=2.3 Hz)

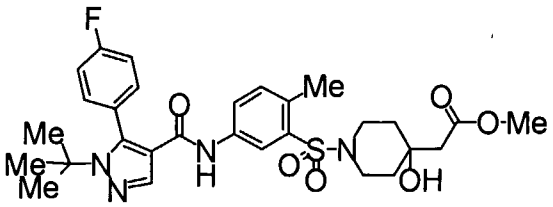
(3) {1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}酢酸メチル



10%パラジウム炭素 (50%水含有) (89.7 mg) の酢酸エチル (5 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 185-(2) で得た{4-ヒドロキシ-1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}酢酸メチル(146.1 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)→酢酸エチル〕で精製し、{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}酢酸メチル (130.4 mg)を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63-1.78 (4 H, m), 2.47 (6 H, s), 3.05 (2 H, td, J=12.1, 3.1 Hz), 3.36-3.63 (4 H, m), 3.72 (3 H, s), 6.75 (1 H, dd, J=8.1, 2.6 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.22 (1 H, d, J=2.6 Hz)

(4) (1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル



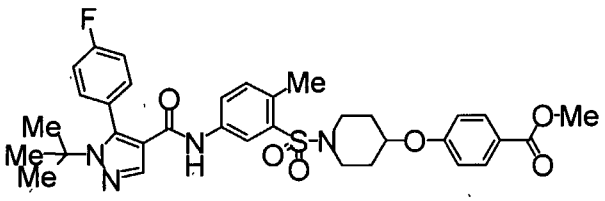
実施例 2-(2) で得た 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.332 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶かし、実施例 185-(3) で得られた{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル}酢酸メチル(134.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.414 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3-3:7)〕で精製し、クロロホルム-n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル(138.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.63 (4 H, s), 2.35-2.46 (4 H, m), 2.75-2.94 (2 H, m), 3.56 (3 H, s), 4.67 (1 H, s), 7.19-7.35 (3 H, m), 7.37-7.56 (2 H, m), 7.80 (1 H, dd, J=8.4, 2.3 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.13 (1 H, s), 8.32 (3 H, s), 9.90 (1 H, s)

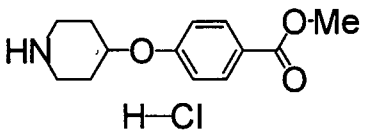
融点: 215.1-217.1℃

実施例 186

4-[(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]安息香酸メチル



(1) 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩

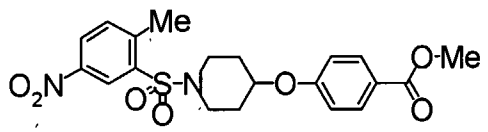


4-ヒドロキシ安息香酸メチル (2.80 g) 及びトリフェニルホスフィン (6.30 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に0℃で、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(4.80 g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (4.20 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を、2時間かけて滴下した。反応液を室温で終夜撹拌し、酢酸エチル(100 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)〕で精製し、4-[4-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た。これをトリフルオロ酢酸 (10 ml) に溶解し、30分間撹拌した。1N 塩酸(20 ml) 及び水 (50 ml) を加え、酢

酸エチルで洗浄後、水層を1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(0.47 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ ppm 1.71-1.92 (4 H, m), 2.85-2.97 (2 H, m), 3.04-3.17 (2 H, m), 3.54 (3 H, s), 4.45-4.60 (1 H, m), 6.66-6.80 (2 H, m), 7.56-7.70 (2 H, m)

(2) 4-({1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル

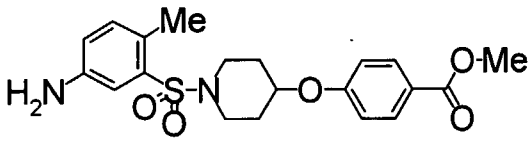


実施例 186－(1) で得た4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (332 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(208.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.381 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-3:7)〕で精製し、4-({1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (421.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.94-2.10 (4 H, m), 2.75 (3 H, s), 3.43 (4 H, t, J=5.7 Hz), 3.88 (3 H, s), 4.61-4.68 (1 H, m), 6.89 (2 H, d, J=8.9Hz), 7.54 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 8.75 (1 H, d, J=2.3 Hz)

融点: 153.6-154.2℃

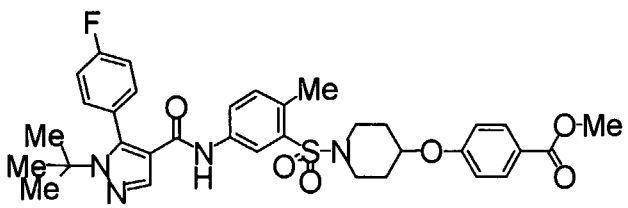
(3) 4-({1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



10%パラジウム炭素(50%水含有) (88.1 mg) の酢酸エチル (5 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 186-(2)で得た 4-({1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル(421.2 mg) の酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、4時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過により除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1-2:3)〕で精製し、4-({1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (410.0 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.87-1.96 (2 H, m), 1.98-2.04 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.21-3.31 (2 H, m), 3.26-3.43 (2 H, m), 3.75 (2 H, s), 3.88(3 H, s), 4.55 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 6.85-6.91 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.93-7.99 (2 H, m)

(4) 4-[(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]安息香酸メチル



実施例 2-(2) で得た 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (100.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.333 ml) を加え、

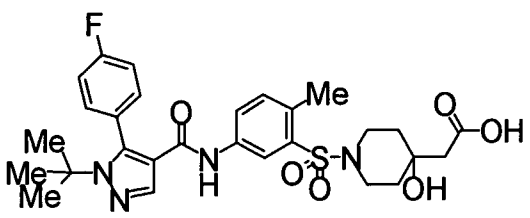
室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶かし、実施例 186-(3) で得られた4-({1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル(134.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.415 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-[(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]安息香酸メチル(40.6 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.81-2.12 (4 H, m), 2.53 (3 H, s), 3.18-3.47 (4 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.54-4.61 (1 H, m), 6.73 (1 H, s), 6.90 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.39 (3 H, m), 7.44-7.56 (3 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.07 (1 H, s)

融点: 208.5-208.6℃

実施例 187

(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸



実施例 185－(4) で得た(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニ

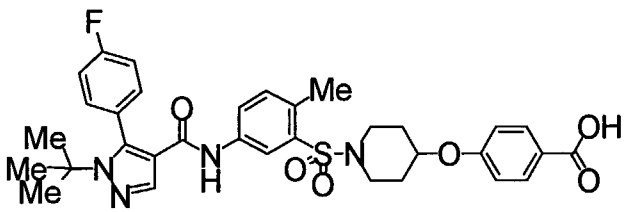
ル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸メチル(106.2 mg) のエタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.00 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.20 ml)を加え、終夜加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、水層を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)酢酸(84.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.54-1.77 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 2.71-2.86 (2 H, m), 3.28-3.32 (2 H, m), 4.54-4.68 (1 H, m), 7.23-7.33 (3 H, m), 7.42 (2 H, dd, J=8.8, 5.6 Hz), 7.80 (1 H, dd, J=8.3, 2.1Hz), 8.02 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.13 (1 H, s), 9.90 (1 H, s)

融点: 225.4-227.3℃

実施例 188

4-[(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]安息香酸



実施例 186－(4) で得た 4-[(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]安息香酸メチル(29.4 mg) のエタノール (5

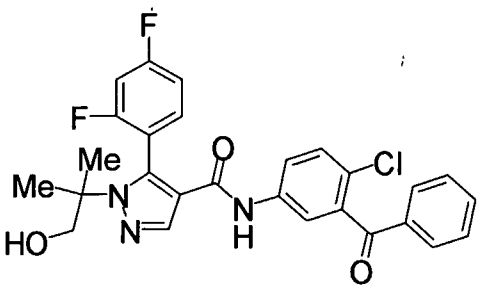
ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.30 ml）及び1N水酸化リチウム水溶液(0.048 ml)を加え、終夜加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、水層を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、4-[(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル)オキシ]安息香酸(20.4 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.59-1.72 (2 H, m), 1.95-2.06 (2 H, m), 2.90-3.05 (3 H, m), 3.39 (2 H, s), 4.57-4.66 (1 H, m), 6.96-7.07 (2 H, m), 7.43 (2 H, td, J=3.3, 2.3 Hz), 8.07 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.92(1 H, s)

融点: 237.6-239.0℃

実施例189

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例184 で得られたN-{4-クロロ-3-[ヒドロキシ(フェニル)メチル]フェニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.18 g) 、二酸化マンガン (0.5 g)およびクロロホルム (15 ml) の混合物を室温で2 日間撹拌した。セライトろ過して不溶物を除き、ろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再

結晶することによりN-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.14 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (2 H, s), 1.35 (2 H, s), 1.84 (1 H, s), 1.86 (1 H, s), 3.79-4.00 (2 H, m), 4.04-4.15 (1 H, m), 6.59 (1/3 H, dd, J=11.1, 2.7 Hz), 6.97-7.80 (11 H, m), 7.81-7.91 (1/3 H, m), 7.97 (2/3 H, s), 8.24 (1/3 H, s), 8.37-8.44 (1/3 H, m)

融点: 184-186℃

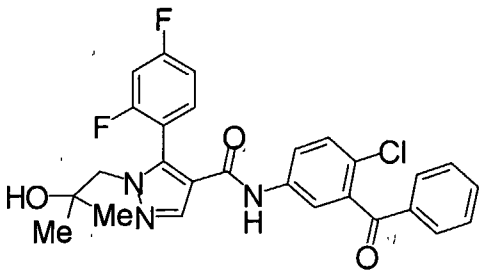
元素分析値: $C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_3$として

計算値(%): C, 63.59; H, 4.35; N, 8.24.

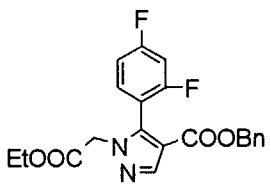
実測値(%): C, 63.87; H, 4.21; N, 8.07.

実施例190

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



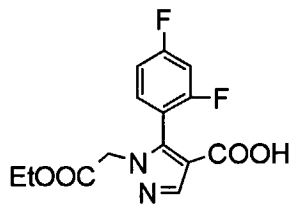
(1) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル



実施例182-(1)で得られた3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル(15 g)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8.92

ml）のトルエン（150 ml）溶液を窒素雰囲気下で7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール（70 ml）に溶解し、トリエチルアミン(7.92 ml）およびヒドラジノ酢酸塩酸塩（8.39 g）を加えた。80℃で4時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(3:1-2:1)〕で精製し、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（19.9g）を黄色油状物として得た。

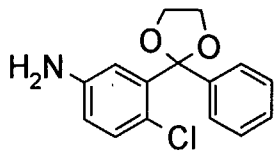
(2) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例190-(1)で得られた5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(19.9 g)と酢酸エチル(200 ml）の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C（2.0 g）を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(12.7 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.11-4.21 (2 H, m), 4.64 (1 H, d, J=17.4 Hz), 4.86 (1 H, d, J=17.4 Hz), 6.90-7.04 (2 H, m), 7.30-7.40 (1 H, m), 8.11 (1 H, s)

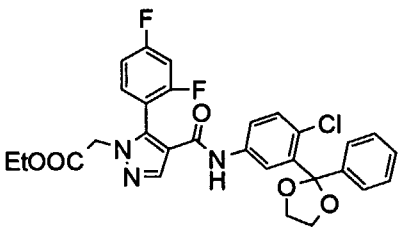
(3) 4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)アニリン



(2-クロロ-5-ニトロフェニル)(フェニル)メタノン (2.0 g)、エチレングリコール (0.64 ml)およびp-トルエンスルホン酸 (436 mg) のトルエン(20 ml)溶液を加熱還流下で終夜撹拌した。室温で水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノール(20 ml) および水 (5 ml) に溶解させた。塩化カルシウム (0.42 g) および鉄 (2.13 g) を加えて85 ℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)アニリン(0.28 g) を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.73 (2 H, br), 4.00-4.20 (4 H, m), 6.58 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.20 (1 H, d, J=2.7Hz), 7.26-7.36 (3 H, m), 7.40-7.48 (2 H, m)

(4) [4-({[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

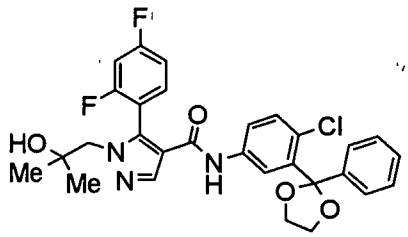


実施例190-(2)で得られた5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.0 g) をTHF(10 ml) に溶解

させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (0.33 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 190-(3)で得られた 4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)アニリン(0.98 g)、トリエチルアミン(1.35 ml) および THF (15 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20-60:40)〕で精製し、[4-({[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル (1.7 g) を無色非結晶性粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.98-4.23 (6 H, m), 4.78 (2 H, br), 6.97-7.11 (2 H, m), 7.22-7.52 (8 H, m), 7.61 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.66 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 8.08 (1 H, s)

(5) N-[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

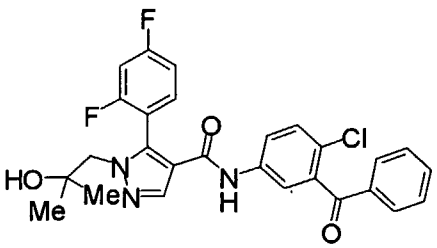


実施例 190-(4) で得られた[4-({[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル(0.3 g) の THF (6 ml) 溶液に窒素雰囲気下、-78℃でメチルマグネシウムブロミド (3 mol/l) (1.76 ml) を滴下し、室温で終夜撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得ら

れ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-酢酸エチル(67:33-55:65)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することによりN-[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(106mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 (3 H, s), 1.12 (3 H, s), 3.84 (1 H, d, J=14.4 Hz), 3.97 (1 H, d, J=14.4 Hz), 3.97-4.20 (4 H, m), 4.43 (1 H, s), 6.98-7.14 (2 H, m), 7.20-7.46 (9 H, m), 7.58-7.69 (2 H, m), 8.09 (1 H, s)

(6) N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 190-(5) で得られたN-[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.1g)、6N 塩酸 (1 ml)およびメタノール (5 ml) の混合物を加熱還流下で8 時間撹拌した。室温で水を加え1 時間撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄することによりN-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(30 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (3 H, s), 1.09(3 H, s), 3.84 (1 H, d, J=14.1 Hz), 3.95 (1 H, d, J=14.1 Hz), 4.64 (1 H, s), 6.90-7.10 (2 H, m), 7.29-7.52 (4 H, m), 7.57-7.65 (1 H, m), 7.71 (1 H, d, J=2.7Hz), 7.75-7.82 (2 H, m), 7.88 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.33 (1 H, s), 9.71 (1 H, br)

融点: 187-188℃

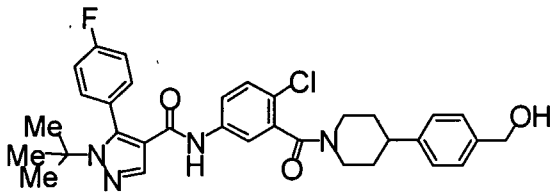
元素分析値：$C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_3$として

計算値(%)：C, 63.59; H, 4.35; N, 8.24.

実測値(%)：C, 63.33; H, 4.59; N, 8.11.

実施例191

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例150で得た4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（138.3 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、氷冷下で、トリエチルアミン（0.50 ml）及びクロロギ酸エチル（0.25 ml）を加え、0℃で2時間撹拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム（35.0 mg）の水（10 ml）溶液を滴下し、室温でさらに2時間撹拌した。反応液に1N塩酸（5.0 ml）をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:4)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（102.0 mg）を白色結晶として得た。

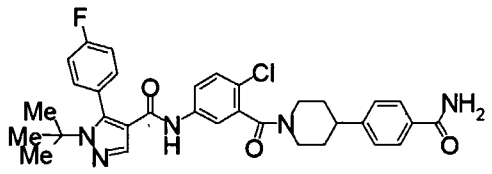
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (1 H, s), 1.47 (9 H, s), 1.58-1.63 (1 H, m), 1.68-1.83 (2 H, m), 1.93-2.02 (1 H, m), 2.66-2.98 (2 H, m),

2.98-3.27 (1 H, m), 3.44-3.56 (1 H, m), 4.68 (2 H, t, J=5.8 Hz), 4.85-4.95 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 6.88-7.11 (1 H, m), 7.18-7.25 (4 H, m), 7.28-7.37 (4 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.8, 5.0 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.6 Hz)

融点: 143.3-147.0℃

実施例 192

N-[3-({4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-クロロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



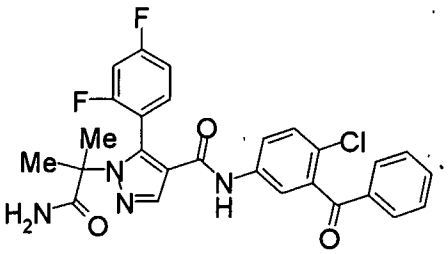
実施例 150 で得た 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(104.3 mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム (50.0 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(43.1 mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、析出した結晶をろ取し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄した。N-[3-({4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-クロロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(75.6 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.73-1.81 (3 H, m), 1.94-2.04 (1 H, m), 2.77-2.93 (2 H, m), 2.97-3.32 (1 H, m), 3.47-3.58 (1 H, m), 4.87-4.96 (1 H, m), 5.51 (1 H, s), 6.06 (1 H, s), 6.73 (1 H, br), 6.85-7.09(1 H, m), 7.21-7.33 (6 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 7.78 (2 H, t, J=8.8 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.3 Hz)

融点: 163.6-171.1℃

実施例193

1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

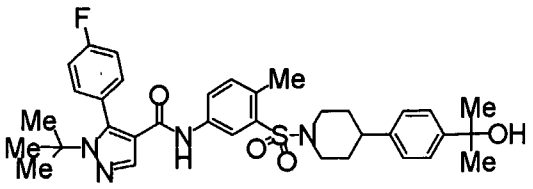


実施例182-(4)で得られた2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(0.2 g)、WSC (95 mg) およびHOBtアンモニウム塩 (76 mg) のDMF (5 ml) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(2:1-1:2)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(174 mg) を白色結晶として得た。

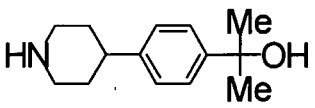
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 5.30 (1 H, br), 5.50 (1 H, br), 6.90-7.07 (2 H, m), 7.25-7.56 (6 H, m), 7.57-7.65 (1 H, m), 7.75-7.81 (2 H, m), 8.64 (1 H, s)

実施例194

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-({4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



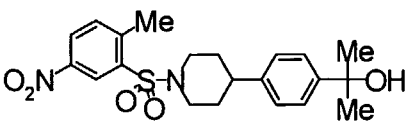
(1) 2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール



4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン (3.97 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、氷冷下で1.4Mメチルマグネシウムブロミド-トルエン/テトラヒドロフラン(75:25)溶液(80.0 ml) を加え、3時間加熱還流した。反応液に水 (20 ml) をゆっくり加え、さらに1N塩酸 (160 ml)を加えた。4N水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)でアルカリ性にした後、炭酸カリウムで水層を飽和させ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール(657.5 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.55-1.70 (10 H, m), 1.75-1.87 (2 H, m), 2.56-2.66 (1 H, m), 2.74 (2 H, td, J=12.1, 2.3 Hz), 3.18 (2 H, d, J=12.1Hz), 7.20 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.43 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(2) 2-(4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}フェニル)プロパン-2-オール



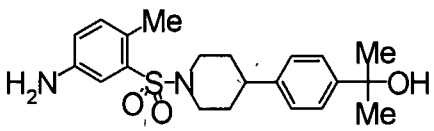
実施例 194－(1) で得た2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール (100.9 mg) の テトラヒドロフラン (10 ml) に、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(108.0 mg) 及びトリエチルアミン (0.0769 ml)

を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を0.5N塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、2-(4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}フェニル)プロパン-2-オール(143.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 (6 H, s), 1.68 (1 H, s), 1.73-1.87 (2 H, m), 1.91-1.99 (2 H, m), 2.57-2.68 (1 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.87(2 H, td, J=12.8, 2.5 Hz), 3.95 (2 H, d, J=12.8 Hz), 7.17 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (1 H, d, J=8.4 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.77 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点：181.9-184.6℃

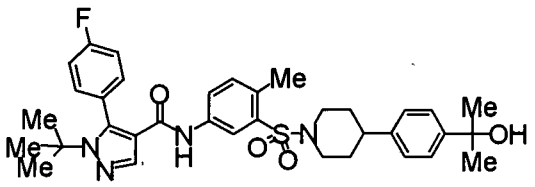
(3) 2-(4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}フェニル)プロパン-2-オール



実施例 194－(2) で得た2-(4-{1-[(2-メチル-5-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}フェニル)プロパン-2-オール(127.8 mg)、塩化カルシウム (17.0 mg) 及び鉄粉 (85.3 mg) のエタノール (22 ml) 及び水 (4 ml) の懸濁液を90℃で2時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、水および酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、2-(4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}フェニル)プロパン-2-オール (94.6mg) を淡黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57 (6 H, s), 1.64-1.94 (5 H, m), 2.05 (1 H, s), 2.52 (3 H, s), 2.54-2.60 (1 H, m), 2.67-2.77 (2 H, m), 3.75 (1 H, s), 3.87 (2 H, d, J=10.2 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=8.2, 2.5 Hz), 7.10 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.15 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.43 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-({4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



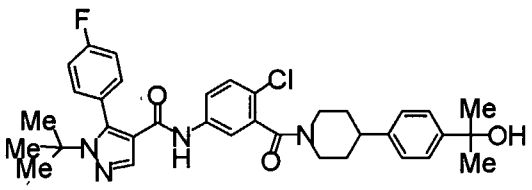
実施例 2-(2) で得た 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (94.4 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.025 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.314 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に、実施例 194-(3) で得られた 2-(4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}フェニル)プロパン-2-オール (140.0mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.391 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、酢酸エチル中で結晶化させ、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-({4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(48.4 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.58 (6 H, s), 1.68 (1 H, s), 1.73-1.98 (4 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.67-2.77 (2 H, m), 3.83-3.91 (2 H, m), 6.73 (1 H, s), 7.14-7.19 (3 H, m), 7.28-7.39 (4 H, m), 7.41-7.53 (5 H, m), 8.07 (1 H, s)

融点: 214.1-215.0℃

実施例 195

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



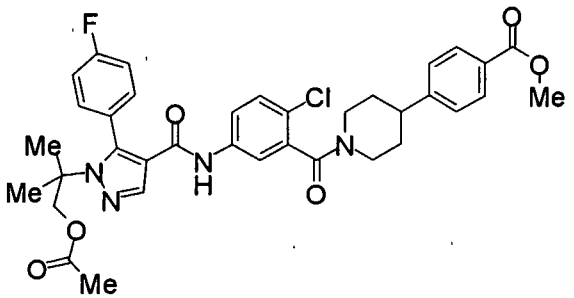
実施例 16 で得た 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(206.8 mg)、実施例 194-(1) で得た 2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール (109.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物(183.0 mg) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.104 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(114.0 mg) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製し、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(251.6 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.58 (6 H, d, J=5.5Hz), 1.65-1.87 (4 H, m), 1.92-2.05 (1 H, m), 2.72-2.87 (2 H, m), 2.97-3.27 (1 H, m), 3.44-3.56 (1 H, m), 4.83-4.97 (1 H, m), 6.75 (1 H, s), 6.86-7.13 (1 H, m), 7.15-7.24 (3 H, m), 7.27-7.35 (3 H, m), 7.42-7.50 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

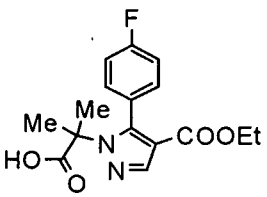
融点: 136.4-138.8℃

実施例 196

4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



(1) 2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸

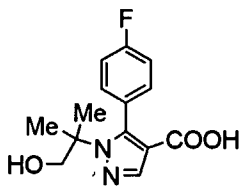


3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (9.95 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (8.17 ml) のトルエン(150 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (150 ml) に溶解し、トリエチルアミン (13.2ml) および実施例 182-(1) で得られた 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (11.5 g) を加えた。60℃で 3 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣をトルエン(150 ml) に

溶解させた。p-トルエンスルホン酸（0.9 g）を加え、100℃で1.5 時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をトリフルオロ酢酸(15 ml）の混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(3.78 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.70 (6 H, m), 4.09 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.05-7.15 (2 H, m), 7.23-7.33 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

(2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

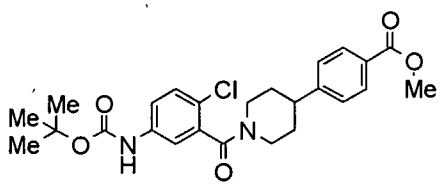


実施例196-(1)で得られた2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸（5.0g）をTHF（100 ml）に溶解させ、氷冷下でN-メチルモルホリン（2.06 ml)およびクロロ炭酸エチル（1.79 ml）を加えた。同温度で1.5時間撹拌後、水素化ホウ素ナトリウム(1.77 g）を加えた。10℃以下でメタノール（30 ml）を徐々に滴下した。同温度で1.5 時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を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-酢酸エチル(75:25-40:60)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(4.27 g）を白色

結晶として得た。この結晶（4.27 g）を、2N 水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）およびエタノール（80 ml）の混合物を50℃で終夜撹拌した。反応液に1N塩酸を加えた後に減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.76 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (6 H, s), 3.84 (2 H, s), 7.09-7.20(2 H, m), 7.23-7.32 (2 H, m), 7.97 (1 H, s)

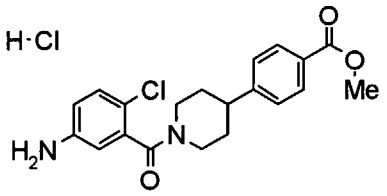
(3) 4-(1-{5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



実施例104-(1) で得られた5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸 (0.5 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(0.38 g)、HOBt (0.32 g)、WSC (0.4 g)およびDMF (10 ml) を室温で終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで抽出液を乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(50:50-33:67)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより4-(1-{5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(0.76 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9 H, s), 1.50-2.07 (4 H, m), 2.78-2.97 (2 H, m), 3.04-3.30 (1 H, m), 3.51-3.63 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.89-5.00 (1 H, m), 6.55 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.20-7.42 (5 H, m), 7.95-8.01 (2 H, m)

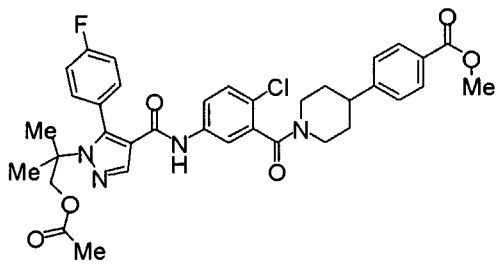
(4) 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩



実施例 196-(3) で得られた 4-(1-{5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(0.75 g) 、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (4 ml) および酢酸エチル (10 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。結晶をろ取してジエチルエーテルで洗浄することにより、4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (0.66 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40-2.00 (4 H, m), 2.80-3.40 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.60-4.71 (1 H, m), 6.79-6.84 (1 H, m), 6.97 (2 H, br), 7.30-7.46 (4 H, m), 7.91 (2 H, d, J=8.1 Hz)

(5) 4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



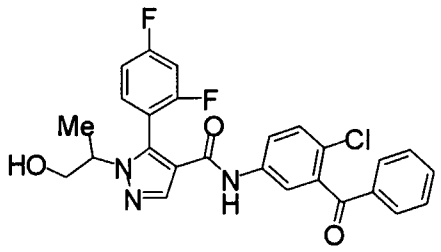
実施例 196-(2) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.7 g)を THF (25 ml) に溶解させ、室温でピリジン (7.85 ml) および塩化アセチル (3.45 ml) を加えた。同温度で 3 時間撹拌後、水 (25ml) を加え終夜撹拌した。酢酸エチルを加え

て抽出後、有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残渣の一部(0.16 g) をTHF (5 ml) に溶解しDMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (47 μl) を室温で滴下した。同温度で1.5時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 196-(4) で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.23g)、ピリジン (0.21 ml) およびTHF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(67:33-50:50)〕で精製し、ヘキサンで洗浄することにより、4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.26 g) を白色結晶として得た。

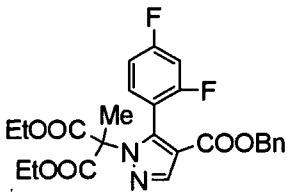
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (6 H, s), 1.69-1.90 (2 H, m), 1.91-2.10 (1 H, m), 2.04 (3 H, s), 2.77-2.93 (2 H, m), 3,00-3.24 (2 H, m), 3.44-3.60 (1 H, m), 3.91 (1 H, d, J=3.9 Hz), 4.26 (2 H, s), 4.82-5.00 (1 H, m), 6.84 (1 H, br), 6.93 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.06 (1 H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.15-7.38 (5 H, m), 7.48-7.62 (2 H, m), 7.94-8.04 (2 H, m), 8.07 (1 H, d, J=2.7Hz)

実施例 197

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) [4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル](メチル)マロン酸ジエチル

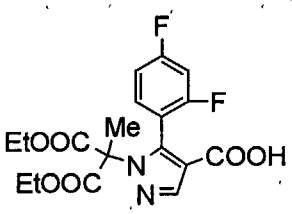


ベンジルオキシカルボニルヒドラジン (3.0 g) とブロモ(メチル)マロン酸ジエチル (4.57 g) およびDMF (50 ml) の混合物に氷冷下で水素化ナトリウム(0.76 g) を加えた。同温度で1.5時間撹拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(170 ml) に溶解させた。窒素雰囲気下で10% Pd-C (1.5 g) を加え、水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(4:1-2:1)〕で精製し、{2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ヒドラジノ}(メチル)マロン酸ジエチル (3.76 g) を無色油状物として得た。得られた{2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ヒドラジノ}(メチル)マロン酸ジエチル(3.76 g)を酢酸エチル (40 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で10% Pd-C (0.4 g) を加えた。水素ガスを導入後、室温で7 時間撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮してヒドラジノ(メチル)マロン酸ジエチル(2.3 g) を無色油状物として得た。実施例182-(1) で得られた3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル (2.18 g) とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.3 ml) のトルエン (40 ml) 溶液を窒素雰囲気下で2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン(2.35 ml) および先に合成したヒドラジノ(メチル)マロン酸ジエチル (2.3 g) (5.73 g) を加えた。60℃で1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して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-酢酸エチル(78:22-65:35)〕で精製し、得られた残渣

をトルエン（40 ml)に溶解させた。p-トルエンスルホン酸（0.14 g）を加え、110℃で1 時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(80:20-75:25)〕により精製し、[4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル](メチル)マロン酸ジエチル(2.61 g）を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (3 H, d, J=7.2 Hz), 1.29 (3 H, d, J=7.2 Hz), 2.01 (3 H, s), 3.80-3.92 (2 H, m), 4.20-4.32 (2 H, m), 5.07 (1 H, d, J=12.3 Hz), 5.12 (1 H, d, J=12.3 Hz), 6.60-6.76 (1 H, m), 6.80-6.89 (1 H, m), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.25-7.36 (3 H, m), 7.38-7.45 (1 H, m), 8.09 (1 H, m)

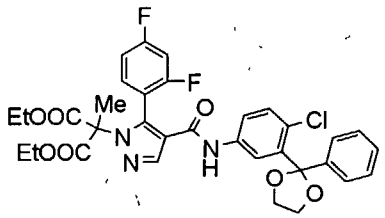
(2) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[2-エトキシ-1-(エトキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例197-(1) で得られた[4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル](メチル)マロン酸ジエチル(2.6 g)を酢酸エチル（30 ml）に溶解し、窒素雰囲気下で10% Pd-C（0.26 g）を加えた。水素ガスを導入後、室温で7 時間撹拌した。触媒をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[2-エトキシ-1-(エトキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.91 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (3 H, d, J=7.2 Hz), 1.29 (3 H, d, J=7.2 Hz), 2.00 (3 H, s), 3.80-3.95 (2 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.80-6.94 (2 H, m), 7.35-7.47 (1 H, m), 8.06 (1 H, s)

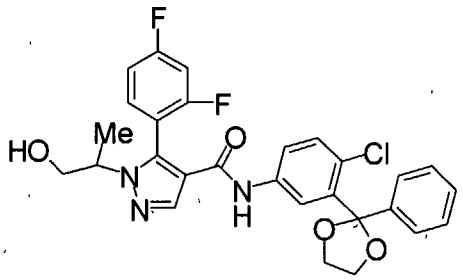
(3) [5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-({[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル](メチル)マロン酸ジエチル



実施例197-(2)で得られた5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[2-エトキシ-1-(エトキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の一部(0.5 g)をTHF (10 ml)に溶解しDMF (20 μl)およびオキザリルクロリド (110 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例190-(3)で得られた4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)アニリン(0.38 g)、ピリジン(0.54 ml)およびTHF (10 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-({[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル](メチル)マロン酸ジエチル (0.71 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (3 H, d, J=6.9 Hz), 1.31 (3 H, d, J=6.9 Hz), 2.04 (3 H, s), 3.91 (2 H, q, J=6.9 Hz), 3.97-4.05 (2 H, m), 4.10-4.20(2 H, m), 4.30 (2 H, q, J=6.9 Hz), 6.90-7.05 (5 H, m), 7.48 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.50-7.64 (2 H, m), 8.08 (1 H, s)

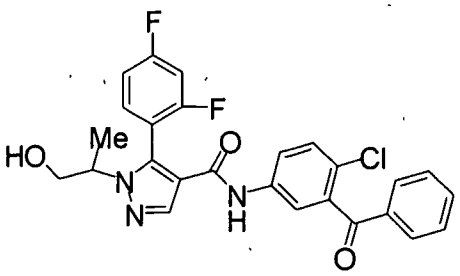
(4) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



水素化ホウ素ナトリウム (0.185 g)、THF (10 ml) の混合物に塩化カルシウム (0.27 g) を0℃で加えた。同温度で30 分撹拌後、実施例197-(4)で得られた[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-({[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル](メチル)マロン酸ジエチル(0.2 g) のTHF (5 ml) 溶液を室温で終夜撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(50:50-25:75)〕により精製し、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.13 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (3 H, d, J=6.9 Hz), 3.30-3.44 (2 H, m), 3.72-3.95 (2 H, m), 3.98-4.21 (4 H, m), 6.94-7.10 (2 H, m), 7.18-7.26 (1 H, m), 7.27-7.34 (5 H, m), 7.38-7.45 (2 H, m), 7.46-7.60 (1 H, m), 7.70-7.80 (2 H, m), 8.24 (1 H, s)

(5) N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例197-(4) で得られた5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-N-[4-クロロ-3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(107 mg)、2N 塩酸 (2 ml)およびメタノール (7 ml) の混合物を加熱還流下で8 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られ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-酢酸エチル(60:40-35:65)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することによりN-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (70 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (3 H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.40(1 H, m), 3.77-4.05 (2 H, m), 4.06-4.22 (1 H, m), 6.96-7.12 (2 H, m), 7.30 (1 H, br), 7.32-7.50 (5 H, m), 7.52-7.64 (2 H, m), 7.76-7.82 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

融点：208-209℃

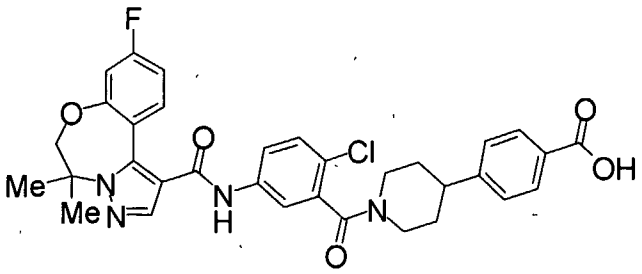
元素分析値：$C_{26}H_{20}ClF_2N_3O_3$として

計算値(%)：C, 62.97; H, 4.07; N, 8.47.

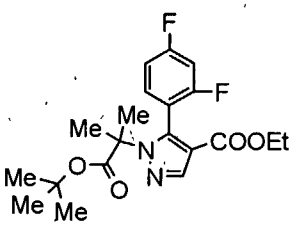
実測値(%)：C, 62.92; H, 4.06; N, 8.26.

実施例198

4-[1-(2-クロロ-5-{[(9-フルオロ-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4イル]安息香酸



(1) 1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

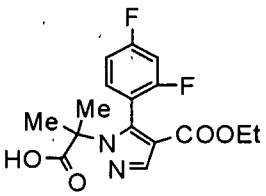


2, 4-ジフルオロ安息香酸 (25.22 g)、CDI (27.16 g)の THF (250 ml) 溶液を室温で 1.5 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム(32.58 g) および塩化マグネシウム (18.23 g) を加え、加熱還流下で終夜撹拌した。放冷後、0℃で 6N 塩酸 (30 ml) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(8:1)〕により精製し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (32 g) を橙色油状物として得た。この一部 (5.0 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.78 ml) のトルエン (60 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (70 ml) に溶解し、トリエチルアミン(6.11 ml) および実施例 182-(1) で得られた 2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル (5.73 g) を加えた。60℃で 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣をトルエン(50 ml) に溶解させた。p-トルエンスルホン酸 (0.42 g) を加え、100℃で 1.5 時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(95:5-85:15)〕により精製し、1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(4.75 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.38 (9 H, s), 1.49 (3 H, s), 1.82 (3 H, s), 4.01-4.02 (2 H, m), 6.85-6.97 (2 H, m), 7.21-7.33(1 H, m), 8.01 (1 H, s)

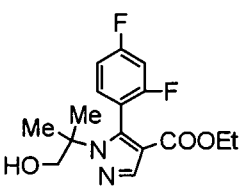
(2) 2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



実施例198-(1) で得られた1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(4.75 g) とトリフルオロ酢酸 (20 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(3.59 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.61 (3 H, s), 1.85 (3 H, s), 4.01-4.18 (2 H, m), 6.85-7.00 (2 H, m), 7.19-7.30 (1 H, m), 8.05(1 H, s)

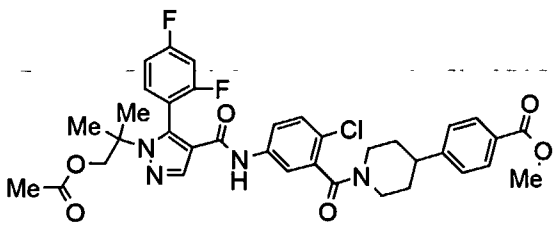
(3) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例198-(2)で得られた2-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(3.0 g)をTHF (35 ml)に溶解させ、氷冷下でN-メチルモルホリン (1.17 ml)およびクロロ炭酸エチル (1.02 ml)を加えた。同温度で1時間撹拌後、水素化ホウ素ナトリウム (1.0 g)を加えた。10℃以下でメタノール (10 ml)を徐々に滴下した。同温度で3時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(70:30-50:50)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.02 g)を白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.29 (3 H, s), 1.36 (3 H, s), 3.81 (1 H, dd, J=11.7, 7.8 Hz), 3.85-4.03 (3 H, m), 4.09 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.90-7.05 (2 H, m), 7.20-7.31 (1 H, m), 7.98 (1 H, s)

(4) 4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

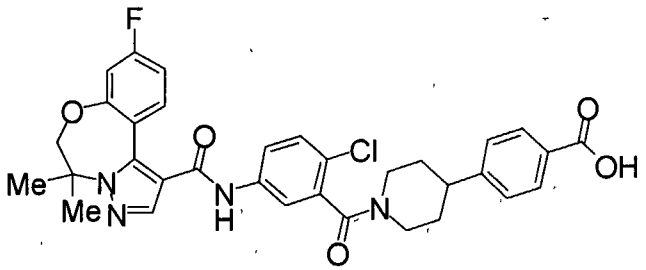


実施例198-(3)で得られた5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.85 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)およびエタノール (10 ml)の混合物を50℃ で3時間撹拌した。反応液に1N 塩酸を加えた後に減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈

した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.72 g) を白色結晶として得た。この5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.22 g) をTHF (20 ml) に溶解させ、室温でピリジン (3.33 ml) および塩化アセチル (1.46 ml) を加えた。同温度で5 時間撹拌後、水(10 ml) を加え終夜撹拌した。酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残渣の一部(0.3 g) をTHF (10 ml) に溶解しDMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (84 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例196-(4) で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.42g)、ピリジン (0.38 ml) およびTHF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(67:33-50:50)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.54 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (3 H, s), 1.51 (3 H, s), 1.68-1.92(2 H, m), 1.93-2.08 (1 H, m), 2.03 (3 H, s), 2.77-3.30 (4 H, m), 3.50-3.70 (1 H, m), 3.91 (3/2 H, s), 3.92 (3/2 H, s), 4.26 (1 H, d, J=11.1 Hz), 4.37 (1 H, d, J=11.1 Hz), 4.83-5.01 (1 H, m), 6.90-7.10 (2 H, m), 7.19-7.51 (11/2 H, m), 7.60-7.74 (3/2 H, m), 7.97-8.07 (3 H, m)

(5) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(9-フルオロ-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4イル]安息香酸



実施例198-(4)で得られた4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.31g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)およびエタノール(10 ml)の混合物を65℃で2時間撹拌した。反応液に1N塩酸を加えた後に抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより4-[1-(2-クロロ-5-{[(9-フルオロ-5,5-ジメチル-5,6-ジヒドロピラゾロ[1,5-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-1-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4イル]安息香酸(0.31 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (3 H, s), 1.66 (3 H, s), 1.70-1.92(2 H, m), 1.93-2.05 (1 H, m), 2.79-3.00 (2 H, m), 3.04-3.31 (2 H, m), 3.58-3.68(1 H, m), 4.27 (2 H, s), 4.85-5.00 (1 H, m), 6.73-6.88 (2 H, m), 7.26-7.38 (2 H, m), 7.39-7.46 (1/2 H, m), 7.47-7.58 (3/2 H, m), 7.66 (1 H, dd, J=9.0, 8.1Hz), 7.75 (1/2 H, br), 7.83 (1/2 H, br), 7.90 (1/2 H, s), 7.92 (1/2 H, s), 8.05(2 H, dd, J=8.1, 3.3 Hz)

融点: 177-180℃

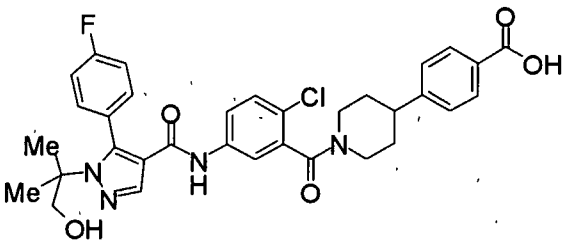
元素分析値: $C_{33}H_{30}ClFN_4O_5$・AcOEtとして

計算値(%): C,63.02; H,5.43; N, 7.95.

実測値(%) : C, 62.92; H, 5.56; N, 7.59.

実施例199

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



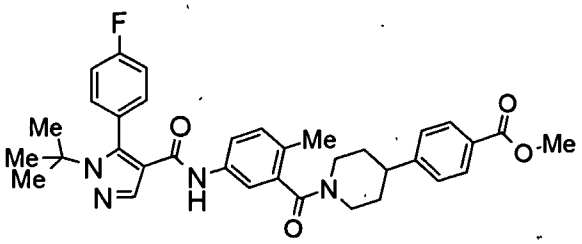
実施例196-(4)で得られた4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.2 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)およびエタノール (10 ml) の混合物を65℃ で3 時間撹拌した。反応液に1N 塩酸を加えた後に抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.16 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (6 H, s), 1.68-1.89 (2 H, m), 1.90-2.02 (1 H, m), 2.76-3.30 (4 H, m), 3.42-3.60 (1 H, m), 3.85 (2 H, s), 4.80-4.98 (1 H, m), 7.03 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.17-7.40 (7 H, m), 7.42-7.50(2 H, m), 7.97-8.05 (2 H, m), 8.09 (1 H, d, J=1.8 Hz)

融点: 181-182℃

実施例200

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

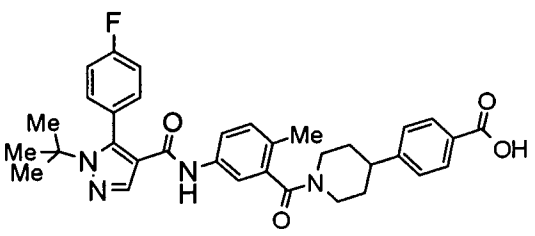


実施例 12 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸(0.16 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (0.09 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.12 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.10 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.19 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.52-1.66 (1 H, m), 1.67-1.81 (2 H, m), 1.95-2.05 (1 H, m), 2.18-2.31 (3 H, m), 2.73-2.92 (2 H, m), 2.99-3.13 (1 H, m), 3.52-3.64 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.94 (1 H, d, J=13.2Hz), 6.65 (1 H, s), 6.98-7.11 (2 H, m), 7.22-7.34 (4 H, m), 7.43-7.55 (3 H, m), 7.96-8.09 (3 H, m)

実施例 201

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

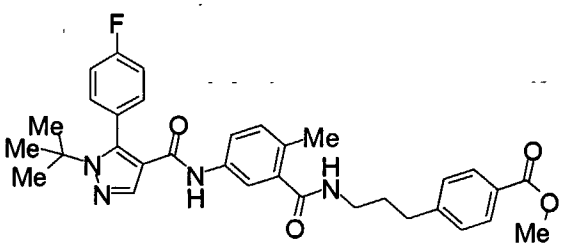


実施例 200 で得られた 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.13 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml)、 及びメタノール (10 ml) の混合物を室温で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.11 g) を白色結晶として得た。

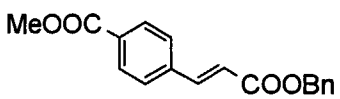
1HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.8 (9 H, s), 1.39-1.50 (1 H, m), 1.50-1.64 (1 H, m), 1.64-1.79 (1 H, m), 1.85-1.95 (1 H, m), 2.06-2.27 (3 H, m), 2.79-2.94 (2 H, m), 3.04-3.18 (1 H, m), 3.28-3.42 (1 H, m), 4.68 (1 H, d, J=12.2 Hz), 7.10-7.20 (1 H, m), 7.20-7.31 (2 H, m), 7.34-7.49 (6 H, m), 7.88 (2 H, d, J=7.5 Hz), 8.05-8.13 (1 H, m), 9.64 (1 H, s), 12.45 (1 H, s)

実施例 202

4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル



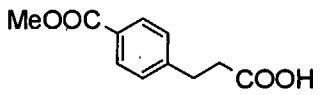
(1) 4-[(1E)-3-(ベンジルオキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]安息香酸メチル



4-ホルミル安息香酸メチル (2.0 g)、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸ベンジル (5.0 g)およびTHF (20 ml) の混合物を室温で2 日間撹拌した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(5:1)〕により精製し、4-[(1E)-3-(ベンジルオキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]安息香酸メチル (3.75 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.93 (3 H, s), 5.27 (2 H, s), 6.57 (1 H, d, J=15.9 Hz), 7.30-7.46 (5 H, m), 7.53-7.62 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, J=15.9 Hz), 8.00-8.08 (2 H, m)

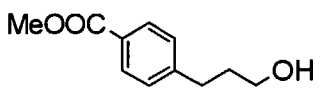
(2) 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロパン酸



実施例 202-(1) で得られた4-[(1E)-3-(ベンジルオキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]安息香酸メチル (3.75 g) と酢酸エチル(40 ml) およびTHF (25 ml) の混合物に窒素雰囲気下で10% Pd-C (350 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で終夜撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄することにより3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロパン酸(1.99 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.71 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.02 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.91 (3 H, s), 7.25-7.32 (2 H, m), 7.94-8.02 (2 H, m)

(3) 4-(3-ヒドロキシプロピル)安息香酸メチル

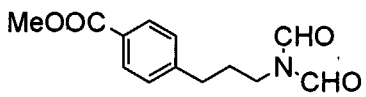


実施例202-(2) で得られた3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロパン酸 (2.0 g) をTHF (40 ml) に溶解させ、氷冷下でN-メチルモルホリン(1.27 ml)およびクロロ炭酸エチル (1.1 ml) を加えた。同温度で1 時間撹拌後、水素化ホウ素ナトリウム (1.09 g) を加えた。10℃以下でメタノール(15 ml) を

徐々に滴下した。同温度で1.5 時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)〕により精製し、4-(3-ヒドロキシプロピル)安息香酸メチルを無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.85-1.95 (2 H, m), 2.72-2.82 (2 H, m), 3.64-3.72 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 7.20-7.30 (2 H, m), 7.92-8.00 (2 H, m)

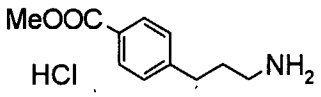
(4) 4-[3-(ジホルミルアミノ)プロピル]安息香酸メチル



実施例202-(3) で得られた4-(3-ヒドロキシプロピル)安息香酸メチル (0.5 g) を酢酸エチル (10 ml) に溶解させ、トリエチルアミン(0.47 ml)、メタンスルホニルクロリド (0.24 ml) を滴下して同温度で1 時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をDMF(5 ml) に溶解させた。ジホルミルイミドナトリウム (0.37 g) を加えて95 ℃で終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出して水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(67:33-40:33)〕により精製し、ヘキサンで洗浄することにより4-[3-(ジホルミルアミノ)プロピル]安息香酸メチル (0.3 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.87-2.01 (2 H, m), 2.70 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.70 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.20-7.30 (2 H, m), 7.93-8.00 (2 H, m), 8.83 (2 H, br)

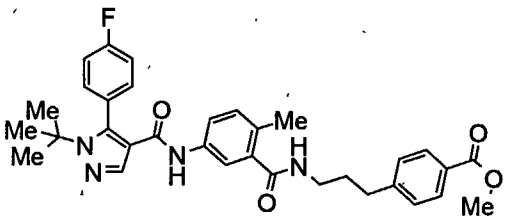
(5) 4-(3-アミノプロピル)安息香酸メチル塩酸塩



実施例202-(4)で得られた4-[3-(ジホルミルアミノ)プロピル]安息香酸メチル(1.63 g)と塩酸メタノール溶液(10 ml)の混合物を75℃で4時間撹拌した。減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗浄することにより4-(3-アミノプロピル)安息香酸メチル塩酸塩(1.3 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.80-1.97 (2 H, m), 2.70-2.81 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 7.38 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.87-7.94 (2 H, m), 8.04 (2 H, br)

(6) 4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル



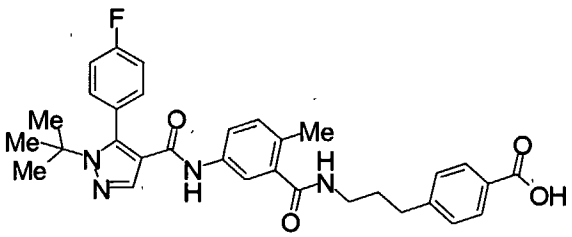
実施例12で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸(0.3 g)、実施例202-(5)で得られた4-(3-アミノプロピル)安息香酸メチル塩酸塩(0.17 g)、トリエチルアミン(0.11 ml)、WSC(0.175 g)およびHOBt(0.123 g)のDMF(10 ml)溶液を室温で5時間撹拌した。反応液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(60:40-45:55)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カ

ルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル (0.36 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.86-2.00 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.75 (2 H, t, J=8.1 Hz), 3.37-3.48 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 5.95 (1 H, t, J=5.7 Hz), 6.66-6.73 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.31 (4 H, m), 7.44-7.52 (3 H, m), 7.92-8.00 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例 203

4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸



実施例 202-(6)で得られた 4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル(0.2 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml)、エタノール (10 ml)の混合物を 60℃ で 8 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸および水を加えて室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸(0.17 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.88-2.00 (2 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.75 (2 H, t, J=7.8 Hz), 3.34-3.50 (2 H, m), 6.92 (1 H, t, J=5.7 Hz), 7.05 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.14 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.19-7.30 (3 H, m), 7.36-7.50 (3 H, m), 7.76 (1 H, br), 7.96 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.08 (1 H, s)

融点: 235-237℃

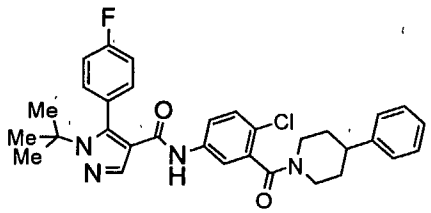
元素分析値: $C_{32}H_{33}FN_4O_4$ として

計算値(%): C, 69.05; H, 5.98; N, 10.07.

実測値(%): C, 68.84; H, 5.88; N, 10.08.

実施例 204

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

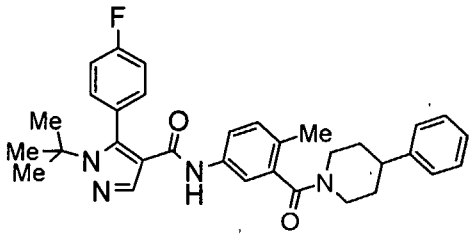


実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.20 g)、4-フェニルピペリジン (0.08 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.14 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.11 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で 13 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.25 g) を白色結晶として得た。

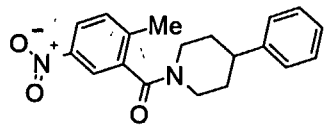
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (9 H, s), 1.34-1.43 (1 H, m), 1.57-1.67 (2 H, m), 1.78-1.91 (1 H, m), 2.51-2.77 (2 H, m), 2.84-3.18 (1 H, m), 3.30-3.42 (1 H, m), 4.70-4.81 (1 H, m), 6.68 (1 H, s), 6.76-7.01 (1 H, m), 7.06-7.19 (9 H, m), 7.32 (2 H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 7.91 (1 H, d, J=2.4 Hz)

実施例 205

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



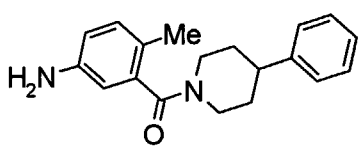
(1) 1-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)-4-フェニルピペリジン



2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (2.0 g)、4-フェニルピペリジン (1.8 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (3.2g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.5 g)の N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液を室温で 13 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により、1-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)-4-フェニルピペリジン(3.9 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45-1.60 (2 H, m), 1.66-1.81 (1 H, m), 1.98 (1 H, d, J=13.4 Hz), 2.40 (3 H, d, J=27.7 Hz), 2.69-2.85 (2 H, m), 3.02-3.17 (1 H, m), 3.45 (1 H, d, J=13.4 Hz), 4.89 (1 H, d, J=12.8 Hz), 7.11-7.20 (3 H, m), 7.23-7.37 (3 H, m), 7.95-8.10 (2 H, m)

(2) 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩

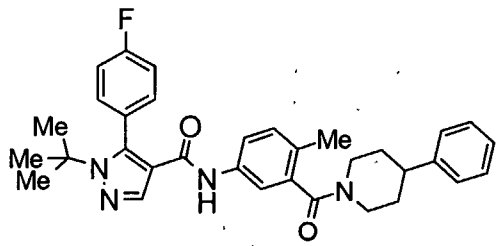


HCl

実施例 205-(1) で得られた 1-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)-4-フェニルピペリジン (3.9 g) を酢酸エチル (30 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下で 10%Pd-C (0.25 g) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 2 時間撹拌した。触媒を除去した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (70 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(8 ml) を滴下した。室温で 30 分間撹拌した後、析出した 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (3.6 g) の白色結晶をろ過により得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ ppm 1.32-1.97 (4 H, m), 2.08-2.38 (3 H, m), 2.76-2.98 (2 H, m), 3.08-3.22 (1 H, m), 3.26-3.41 (1 H, m), 4.69 (1 H, d, J=11.7 Hz), 6.96-7.53 (8 H, m), 10.30 (3 H, s)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



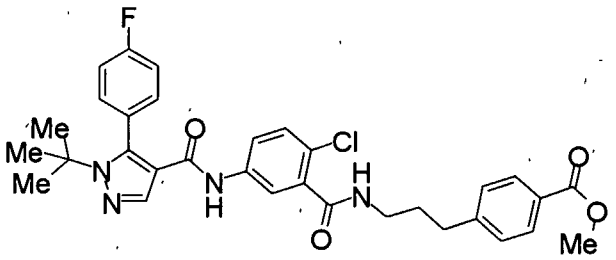
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.2 g)、実施例 205-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(0.25 g)、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.53 g)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml) のジクロロメタン(20 ml) 溶液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 30:70)〕で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェ

ニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.20g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.50-1.87 (3 H, m), 2.00 (1 H, d, J=11.9 Hz), 2.25 (3 H, d, J=30.7 Hz), 2.71-2.84 (2 H, m), 2.99-3.13 (1 H, m), 3.50-3.63 (1 H, m), 4.92 (1 H, d, J=12.8 Hz), 6.69 (1 H, s), 6.75-7.13 (3 H, m), 7.18-7.34 (7 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 8.06(1 H, s)

実施例 206

4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル



実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.3 g)、実施例 202-(5) で得られた 4-(3-アミノプロピル)安息香酸メチル塩酸塩 (0.17 g)、トリエチルアミン (0.11 ml)、WSC(0.175 g) および HOBt (0.123 g) の DMF (10 ml) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル(0.36 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.96 (2 H, quint, J=7.5 Hz), 2.78 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.40-3.52 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 6.19

(1 H, br), 6.81 (1 H, br), 7.19-7.38 (7 H, m), 7.41-7.50 (2 H, m), 7.91-8.00 (2 H, m), 8.04 (1 H, s)

融点: 197-198℃

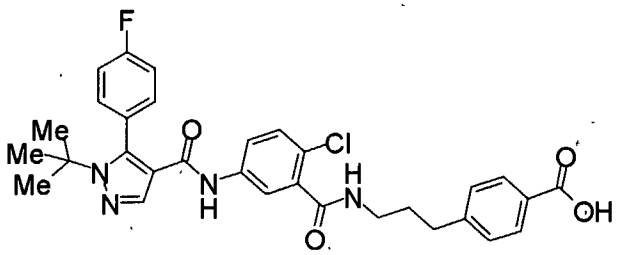
元素分析値: $C_{32}H_{32}ClFN_4O_4$ として

計算値(%): C, 65.02; H, 5.46; N, 9.48.

実測値(%): C, 64.62; H, 5.60; N, 9.67.

実施例 207

4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸



実施例 206 で得られた 4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸メチル(0.25 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml)、エタノール (10 ml)の混合物を 60℃ で 3 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸および水を加えて室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 4-(3-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]アミノ}プロピル)安息香酸(0.2 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.90-2.02 (2 H, m), 2.77 (2 H, t, J=8.7 Hz), 3.39-3.48 (2 H, m), 6.82-6.94 (1 H, m), 7.17-7.30 (4 H, m), 7.35-7.55 (4 H, m), 7.94-8.00 (2 H, m), 8.07-8.13 (2 H, m)

融点: 233-235℃

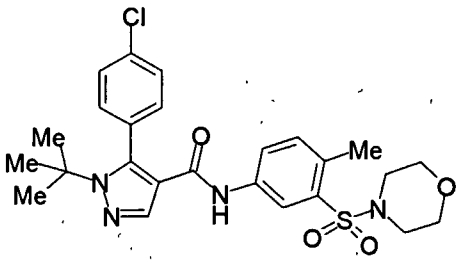
元素分析値: $C_{31}H_{30}ClFN_4O_4$ として

計算値(%) : C, 64.52; H, 5.24; N, 9.71.

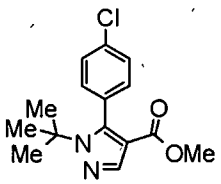
実測値(%) : C, 64.31; H, 5.23; N, 9.81.

実施例 208

1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル



(p-クロロベンゾイル) 酢酸メチル (2.44 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.68 ml) のトルエン (25 ml) 溶液を窒素雰囲気下で3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノール(25 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.76 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (1.42 g) を加えた。60℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(85:15-80:20)〕で精製することにより 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (1.8 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 3.63 (3 H, s), 7.24 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1 H, s)

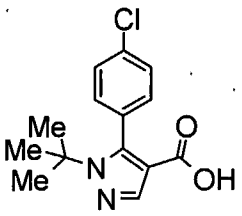
融点: 140-141℃

元素分析値: $C_{15}H_{17}ClN_2O_2$ として

計算値(%): C, 61.54; H, 5.85; N, 9.57.

実測値(%): C, 61.54; H, 5.80; N, 9.65.

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 208-(1)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (1.65 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合物を 60℃ で 8 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸および水を加えて室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.44 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (9 H, s), 7.19-7.27 (2 H, m), 7.37-7.43 (2 H, m), 7.96 (1 H, s)

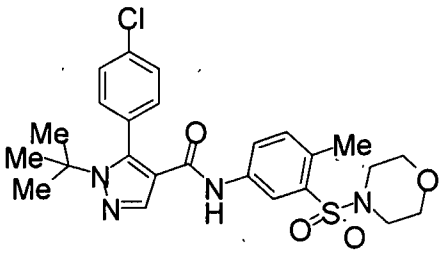
融点: 216-218℃

元素分析値: $C_{14}H_{15}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ として

計算値(%): C, 56.66; H, 5.77; N, 9.44.

実測値(%): C, 56.69; H, 5.77; N, 9.56.

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 208-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.08 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (2 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.19 g)、ピリジン (0.18 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.29 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.54 (3 H, s), 3.10-3.18(4 H, m), 3.69-3.78 (4 H, m), 6.76 (1 H, br), 7.18 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40-7.51 (4 H, m), 7.56-7.62 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

融点: 213-215℃

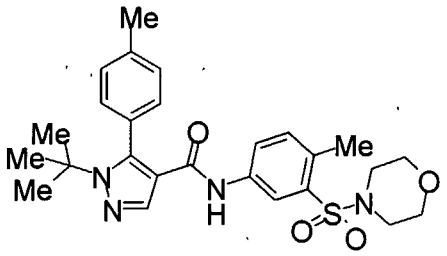
元素分析値 : $C_{25}H_{29}ClSN_4O_4$ として

計算値(%) : C, 58.07; H, 5.65; N, 10.84.

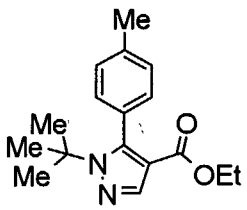
実測値(%) : C, 57.98; H, 5.62; N, 10.83.

実施例 209

1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-tert-ブチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-メチルベンゾイル) 酢酸エチル (2.31 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.64 ml) のトルエン (25 ml) 溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノール(25 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.72 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (1.39 g) を加えた。60℃で 2 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(85:15 - 80:20)〕で精製し、ヘキサンで洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.49 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (p H, s), 2.42 (3 H, s), 4.06 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.14-7.26 (2 H, m), 7.92 (1 H, s)

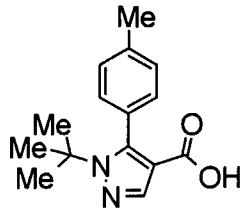
融点: 129.5-130.5℃

元素分析値：$C_{17}H_{22}N_2O_2$ として

計算値(%) : C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78.

実測値(%) : C, 71.19; H, 7.55; N, 9.85.

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 209-(1)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.3 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合物を 60℃ で 8 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸および水を加えて室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.1 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (9 H, s), 2.42 (3 H, s), 7.14-7.26 (4 H, m), 7.96 (1 H, s)

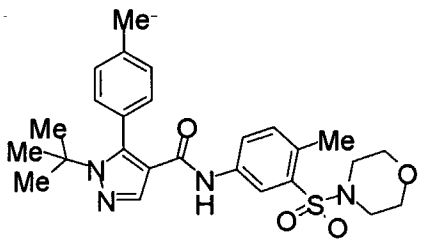
融点: 204.5-205.5℃

元素分析値 : $C_{15}H_{18}ClN_2O_2 \cdot H_2O$ として

計算値(%) : C, 65.20; H, 7.30; N, 10.14.

実測値(%) : C, 65.17; H, 7.34; N, 10.22.

(3) 1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 209-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.08 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、

減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（2 ml）に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.21 g)、ピリジン（0.2 ml）およびTHF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.28 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.51 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.07-3.15 (4 H, m), 3.67-3.78 (4 H, m), 6.67 (1 H, br), 7.11-7.20 (2 H, m), 7.35-7.54 (5 H, m), 8.11 (1 H, s)

融点: 180.5-182.5℃

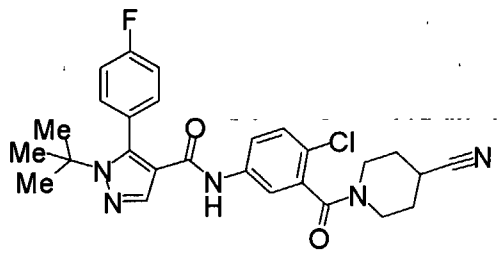
元素分析値：$C_{26}H_{32}SN_4O_4$ として

計算値(%)：C, 62.88; H, 6.49; N, 11.28.

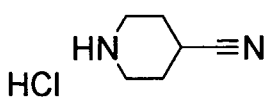
実測値(%)：C, 62.50; H, 6.41; N, 11.24.

実施例210

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-シアノピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



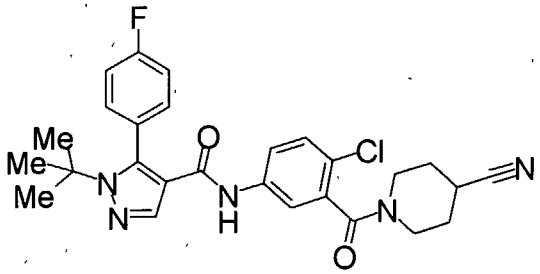
(1) ピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩



4-シアノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.94 g) 、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (20 ml) および酢酸エチル (70 ml) の混合物を 45℃で終夜撹拌した。室温で結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄することによりピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩(3.43 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.82-2.00 (2 H, m), 2.10-2.19 (2 H, m), 2.92-3.05 (2 H, m), 3.07-3.22 (3 H, m)

(2) 1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-シアノピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.51 g)、実施例 210-(1) で得られたピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩 (0.18 g)、トリエチルアミン (0.17 ml)、WSC(0.28 g) および HOBt (0.2 g) の DMF (10 ml) 溶液を室温で 3 時間撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-シアノピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.54 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.65-2.05 (5 H, m), 2.81-4.00 (4 H, m), 6.70-6.80 (1 H, m), 7.05-7.37 (5 H, m), 7.40-7.52 (2 H, m), 8.04 (1/2 H, s), 8.05 (1/2 H, s)

融点: 243-245℃

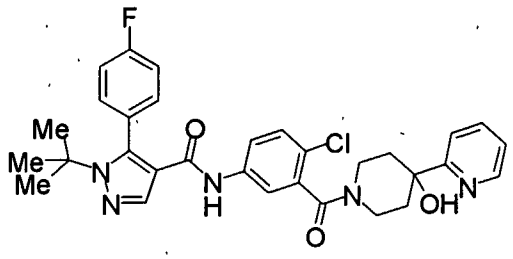
元素分析値：$C_{27}H_{27}ClFN_5O_2$として

計算値(%)：C, 63.84; H, 5.36; N, 13.79.

実測値(%)：C, 63.50; H, 5.22; N, 13.71.

実施例211

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



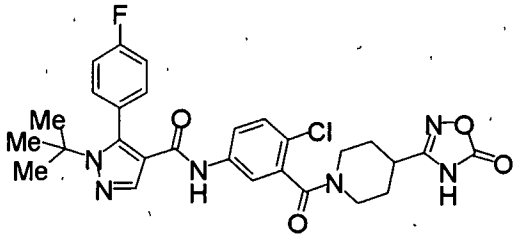
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.23 g)、4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール (0.10 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.16g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を室温で15時間撹拌後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(80:20 - 30:70)〕で精製した後、酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.21 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.43-1.55 (1 H, m), 1.58-1.70 (1 H, m), 1.87-2.32 (2 H, m), 3.11-3.26 (2 H, m), 3.35-3.52 (1 H, m), 4.38-4.48 (1 H, m), 5.44 (1 H, d, J=13.9 Hz), 7.21-7.31 (3 H,

m), 7.36-7.46 (3 H, m), 7.50-7.73 (3 H, m), 7.75-7.84 (1 H, m), 8.12 (1 H, d, J=4.1 Hz), 8.51 (1 H, d, J=4.1 Hz), 9.89 (1 H, s)

実施例212

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.17 g)、炭酸水素ナトリウム (0.25 g) およびDMSO (5 ml)の混合物を60℃で1 時間撹拌した。実施例210-(2)で得られた1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-シアノピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.15 g)を加え、90℃で3 時間撹拌した後、室温で終夜撹拌し、結晶をろ取して水で洗浄することにより、N-[3-({4-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)-4-クロロフェニル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.16 g) を白色結晶として得た。この結晶の一部 (0.14 g)、CDI (47 mg) およびTHF (25 ml) の混合物を50℃ で3 時間撹拌した。DBU(43 μl) を加え、50℃ で終夜撹拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に1N水酸化ナトリウムおよび水を加えて溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1N 塩酸で酸性化後、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-

5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.1 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.58-1.70 (1 H, m), 1.71-1.92 (2 H, m), 2.00-2.12 (1 H, m), 2.72-3.20 (3 H, m), 3.40-3.58 (1 H, m), 4.60-4.72 (1 H, m), 7.07 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.10-7.50 (7 H, m), 7.62 (1 H, br), 8.06 (1/2 H, s), 8.07 (1/2 H, s)

融点: 246.5-248℃ (dec.)

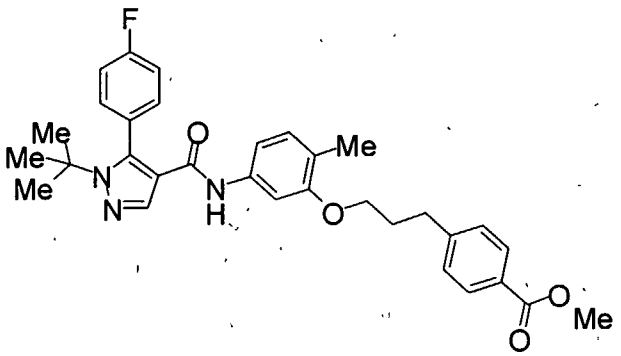
元素分析値: $C_{28}H_{28}ClFN_6O_4$ として

計算値(%) : C, 59.31; H, 4.98; N, 14.82.

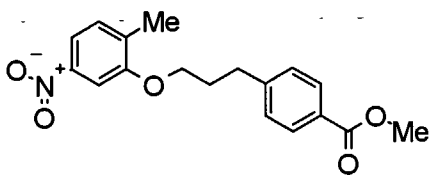
実測値(%) : C, 58.97; H, 5.02; N, 14.67.

実施例 213

4-{3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェノキシ]プロピル}安息香酸メチル



(1) 4-[3-(2-メチル-5-ニトロフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル

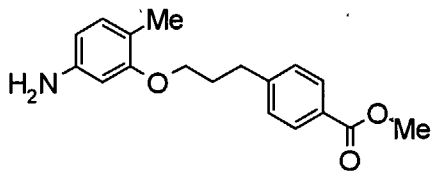


2-メチル-5-ニトロフェノール (1.05 g)、実施例 202-(3) で得られた 4-(3-ヒドロキシプロピル)安息香酸メチル (1.6 g)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(2.6 g)、n-トリブチルホスフィン (2.57 ml) およびトルエン (20 ml) の混合物を室温、窒素雰囲気下で終夜撹拌した。ヘキサン (10ml) を加え

て不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル（90:10 -85:15)〕で精製して4-[3-(2-メチル-5-ニトロフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル（0.35 g）を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.17-2.25 (2 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.91 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.06 (2 H, t, J=6.0 Hz), 7.20-7.32(3 H, m), 7.60 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.76 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.93-8.01 (2 H, m)

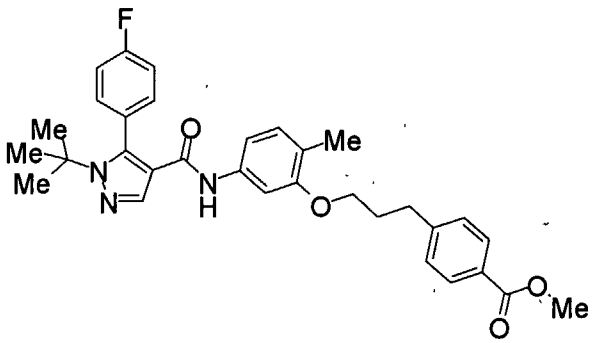
(2) 4-[3-(5-アミノ-2-メチルフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル



実施例213-(1)で得られた4-[3-(2-メチル-5-ニトロフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル（0.35 g）を酢酸エチル（10 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で10%Pd-C（35 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で24時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、精製して4-[3-(5-アミノ-2-メチルフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル(0.21 g）を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.05-2.20 (2 H, m), 2.13 (3 H, s), 2.89 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.52 (2 H, br), 3.81-3.92 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 6.16 (1 H, d, J=2.1 Hz), 6.21 (1 H, dd, J=7.5, 2.1 Hz), 6.90 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.24-7.30 (2 H, m), 7.92-8.01 (2 H, m)

(3) 4-{3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェノキシ]プロピル}安息香酸メチル

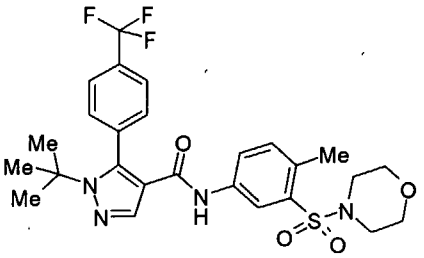


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.175 g）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF(30 μl）およびオキザリルクロリド（76 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（3 ml）に溶解した。この溶液を実施例213-(2)で得られた4-[3-(5-アミノ-2-メチルフェノキシ)プロピル]安息香酸メチル（0.21 g)、ピリジン（0.17 ml）およびTHF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で4時間撹拌後、1N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-{3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェノキシ]プロピル}安息香酸メチル(0.32 g）を白色結晶として得た。

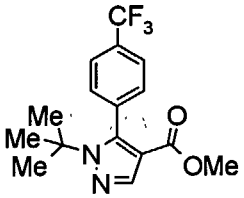
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.01-2.20 (5 H, m), 2.86(2 H, t, J=7.8 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.92 (2 H, t, J=6.3 Hz), 6.11 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 6.56 (1 H, br), 6.91 (1 H, dd, J=8.1, 0.9 Hz), 7.13 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.24-7.34 (4 H, m), 7.45-7.53 (2 H, m), 7.95 (1 H, dd, J=6.6, 1.8 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例214

1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル

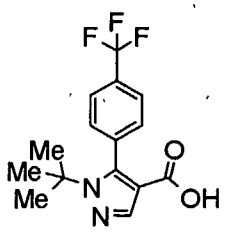


(p-トリフルオロメチルベンゾイル) 酢酸メチル (2.46 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.46 ml) のトルエン (25ml) 溶液を窒素雰囲気下で8時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.53 ml) および tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(1.24g) を加えた。65℃で終夜撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(98:2-87:13)〕で精製し、ヘキサンで洗浄することにより 1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(2.3 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (9 H, s), 3.62 (3 H, s), 7.46 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (1 H, s)

融点: 111-112℃

(2) 1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 214-(1)で得られた1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (2.0 g)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合物を50℃ で4時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸および水を加えて室温で30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.9 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (9 H, s), 7.42 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1 H, s)

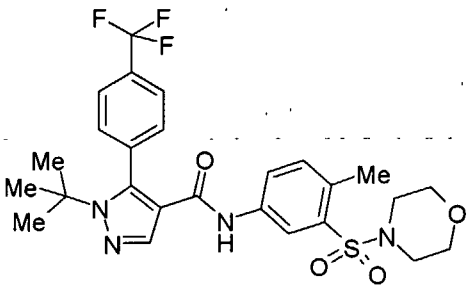
融点: 190-192℃

元素分析値 : $C_{15}H_{15}F_3N_2O_2 \cdot H_2O$ として

計算値(%) : C, 54.54; H, 5.19; N, 8.48.

実測値(%) : C, 54.54; H, 5.16; N, 8.63.

(3) 1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 214-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) をTHF(10 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (109 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml) に溶解した。こ

の溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.26 g)、ピリジン(0.25 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 1 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.42 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.08-3.18(4 H, m), 3.66-3.73 (4 H, m), 6.93 (1 H, br), 7.17 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.44 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.59-7.64 (3 H, m), 7.82 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1 H, s)

融点: 224-226℃

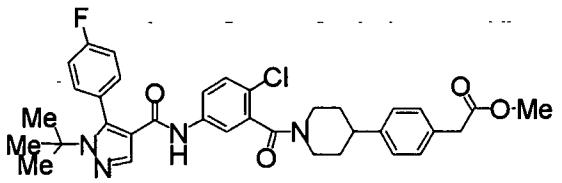
元素分析値 : $C_{26}H_{29}F_3SN_4O_4$ として

計算値(%) : C, 56.72; H, 5.31; N, 10.18.

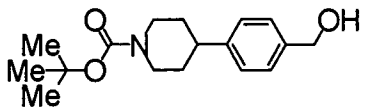
実測値(%) : C, 56.60; H, 5.42; N, 10.10.

実施例 215

(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}フェニル)酢酸メチル



(1) 4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

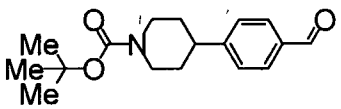


4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (9.00 g) 及びトリエチルアミン (6.57 ml) のテトラヒドロフラン(200 ml) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸エチル (3.10 ml) を滴下した。氷冷下で1時間撹拌後、反応液に水素化ホウ素ナトリウム (4.46 g) の水(100 ml) 溶液を滴下し、室温で3時間撹拌した。反応液を 10%クエン酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.29g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.58-1.73 (3 H, m), 1.82 (2 H, d, J=11.9 Hz), 2.54-2.72 (1 H, m), 2.73-2.90 (2 H, m), 4.08-4.37 (2 H, m), 4.67 (2 H, d, J=5.7 Hz), 7.21 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (2 H, d, J=11.9Hz)

融点: 88.2-88.3℃

(2) 4-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

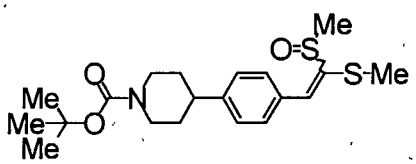


実施例 215-(1) で得られた4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.31 g) 及びトリエチルアミン (1.88 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、氷冷下で三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.80 g) のジメチルスルホキシド (15 ml) 溶液を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:4-1:1)〕で精製し、n-ヘキサンで結晶化させ、ろ取した。4-(4-ホルミルフ

ェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.16 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 1.60-1.74 (2 H, m), 1.79-1.90 (2 H, m), 2.59-2.95 (3 H, m), 4.28 (2 H, d, J=12.6 Hz), 7.37 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.83 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.98 (1 H, s)

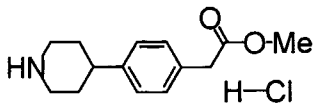
(3) 4-{4-[2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル]フェニル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



実施例 215-(2) で得られた 4-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.00 g) のテトラヒドロフラン (30 ml)溶液にメチル メチルスルフィニルメチルスルフィド (1.00 ml) 及びベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド-メタノール溶液(40%) (1.00ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、1%塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(2:3)→酢酸エチル〕で精製し、4-{4-[2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル]フェニル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (887.8 mg) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 1.58-1.73 (2 H, m), 1.77-1.92 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.61-2.74 (1 H, m), 2.76 (3 H, s), 2.77-2.89(2 H, m), 4.18-4.38 (2 H, m), 7.26 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, J=8.3 Hz)

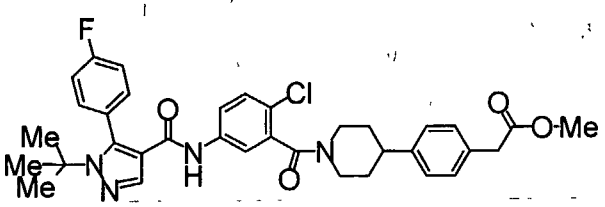
(4) [(4-ピペリジン-4-イル)フェニル]酢酸メチル塩酸塩



実施例 215-(3) で得られた 4-{4-[2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル]フェニル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.29 g) に、塩化水素メタノール溶液 (30 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、炭酸カリウム(10.0 g)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：クロロホルム→クロロホルム－メタノール (8:1)〕で精製し、白色個体を得た。この白色固体を酢酸エチル (5 ml) に溶かし、4N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 ml)を加え、10 分間放置後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で結晶化し、[(4-ピペリジン-4-イル)フェニル]酢酸メチル塩酸塩(436.1mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69-1.98 (4 H, m), 2.69-3.10 (3 H, m), 3.39 (2 H, s), 3.60 (3 H, s), 3.65 (2 H, s), 7.20 (4 H, s), 8.52 (1 H, s), 8.72 (1 H, s)

(5) (4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}フェニル)酢酸メチル



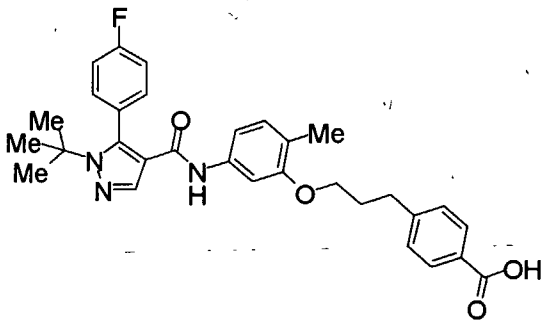
実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (616.5 mg)、実施例 215-(4)で得られた[(4-ピペリジン-4-イル)フェニル]酢酸メチル塩酸塩 (300.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (545.0 mg) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.310 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩

酸塩（341.0 mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製し、(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}フェニル)酢酸メチル（826.4 mg）を無色粘性液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.58 (6 H, d, J=5.5Hz), 1.65-1.87 (4 H, m), 1.92-2.05 (1 H, m), 2.72-2.87 (2 H, m), 2.97-3.27 (1 H, m), 3.44-3.56 (1 H, m), 4.83-4.97 (1 H, m), 6.75 (1 H, s), 6.86-7.13 (1 H, m), 7.15-7.24 (3 H, m), 7.27-7.35 (3 H, m), 7.42-7.50 (4 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例216

4-{3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェノキシ]プロピル}安息香酸



実施例213-(3)で得られた4-{3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェノキシ]プロピル}安息香酸メチル(0.21 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液（0.4 ml）及びエタノール（10 ml）の混合物を60℃ で8時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸および水を加えて室温で30分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄すること

により 4-{3-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェノキシ]プロピル}安息香酸(0.18 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.05-2.20 (5 H, m), 2.88(2 H, t, J=7.8 Hz), 3.92 (2 H, t, J=6.3 Hz), 6.12 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 6.57(1 H, br), 6.92 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.13 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.24-7.34 (4 H, m), 7.45-7.53 (2 H, m), 8.02 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.08 (1 H, s)

融点: 224-225℃

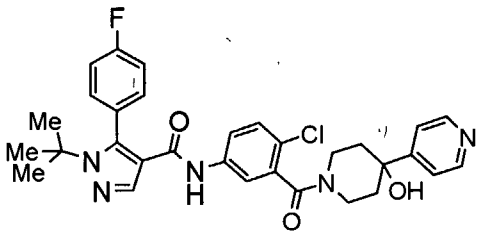
元素分析値：$C_{31}H_{32}FN_3O_4$ として

計算値(%) : C, 70.30; H, 6.09; N, 7.93.

実測値(%) : C, 69.94; H, 6.14; N, 7.94.

実施例 217

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



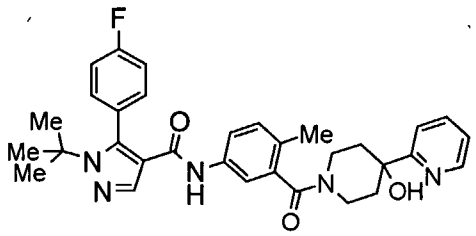
実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.15 g)、4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール (0.06 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.10g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.08 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で 24 時間撹拌後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(80:20 - 30:70)〕で精製した後、酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.15 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.77-1.90 (2 H, m), 2.03-2.18 (2 H, m), 3.11-3.79 (4 H, m), 4.73 (1 H, s), 6.73-7.08 (2 H, m), 7.12-7.62 (8 H, m), 8.05 (1 H, s), 8.55-8.65 (2 H, m, J=6.0 Hz)

実施例 218

1-tert-ブチル-N-(4-メチル-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



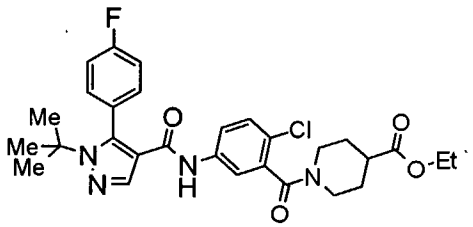
実施例 12 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸(0.15 g)、4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-オール (0.06 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.10g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.08 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 30:70)〕で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-メチル-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フル

オロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.01 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 1.54-2.16 (4 H, m), 2.17-2.42 (3 H, m), 3.24-3.50 (2 H, m), 3.57 (1 H, td, J=13.0, 2.7 Hz), 4.78-4.86 (1 H, m), 5.09-5.65 (1 H, m), 6.69 (1 H, s), 6.72-7.02 (1 H, m), 7.03-7.17 (1 H, m), 7.29 (4 H, s), 7.42-7.55 (3 H, m), 7.73-7.85 (1 H, m), 8.06-8.12 (1 H, m), 8.57 (1 H, d, J=4.7 Hz)

実施例 219

1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル



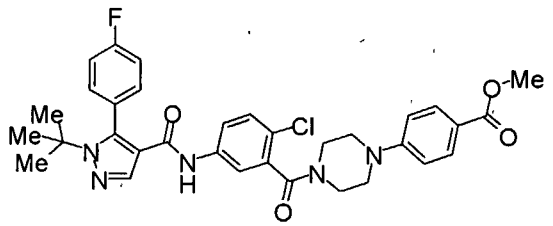
実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.15 g)、ピペリジン-4-カルボン酸エチル (0.06 ml)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.10 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.08 g)のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(0.16 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (3 H, q, J=7.1 Hz), 1.36 (9 H, s), 1.60-1.76 (3 H, m), 1.87-1.99 (1 H, m), 2.38-2.50 (1 H, m), 2.83-2.96

(2 H, m), 3.23-3.36 (1 H, m), 4.00-4.11 (2 H, m), 4.36-4.45 (1 H, m), 6.68 (1 H, s), 6.77-6.88 (1 H, m), 7.09-7.24 (4 H, m), 7.32-7.42 (2 H, m), 7.94 (1 H, d, J=3.6Hz)

実施例 220

4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸メチル

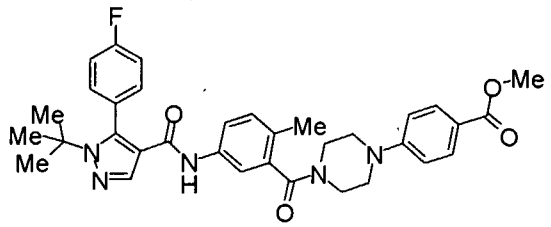


実施例 144 と同様に実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (312mg) と 4-(ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル２塩酸塩 (242 mg) から 4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸メチル (439mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.29 (4 H, s), 3.43(2 H, ddd, J=10.5, 5.1, 4.9 Hz), 3.77 (5 H, s), 6.98 (2 H, d, J=9.2 Hz), 7.26(2 H, ddd, J=8.9, 6.7, 2.1 Hz), 7.41 (3 H, td, J=6.1, 2.4 Hz), 7.58-7.62 (1 H, m), 7.67 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.80 (2 H, d, J=9.0 Hz), 8.12 (1 H, s), 9.91 (1 H, s)

実施例 221

4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸メチル

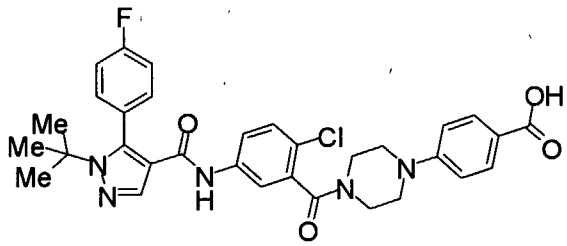


実施例 144 と同様に実施例 12 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸 (297mg) と 4-(ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル２塩酸塩 (242 mg) から 4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸メチル (439mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 2.15 (3 H, s), 3.25(4 H, s), 3.42 (2 H, s), 3.74-3.80 (5 H, m), 6.98 (2 H, d, J=9.2 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.22-7.30 (2 H, m), 7.39-7.49 (4 H, m), 7.80 (2 H, d, J=9.0Hz), 8.10 (1 H, s), 9.66 (1 H, s)

実施例 222

4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸

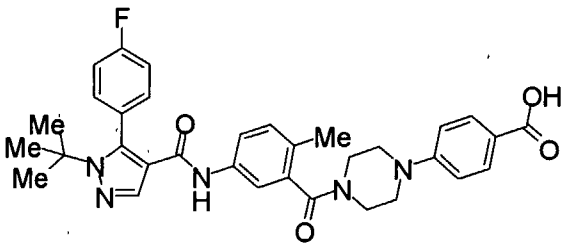


実施例 150 と同様に実施例 220 で得られた 4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸メチル (284mg) から、4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸 (284mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm1.38 (9 H, s) 3.27 (4 H, s) 3.38 (2 H, d, J=5.8 Hz) 3.76 (2 H, s) 6.96 (2 H, d, J=9.0 Hz) 7.22-7.30 (2 H, m) 7.38-7.44 (3 H, m) 7.58-7.63 (1 H, m) 7.67 (1 H, d, J=2.6 Hz) 7.78 (2 H, d, J=9.0 Hz) 8.12 (1 H, s) 9.92 (1 H, s) 12.35 (1 H, s)

実施例223

4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸

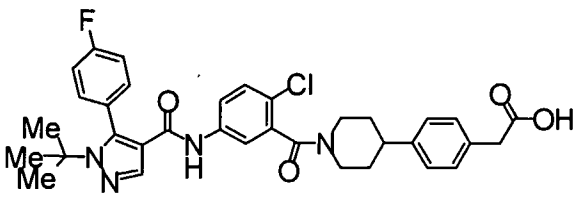


実施例150と同様に実施例221で得られた4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸メチル (284mg) から、4-{4-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペラジン-1-イル}安息香酸 (284mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s) 2.15 (3 H, s) 3.24 (4 H, s) 3.40 (2 H, s) 3.72-3.81 (2 H, m) 6.96 (2 H, d, J=8.9 Hz) 7.16 (1 H, d, J=8.3 Hz) 7.22-7.30 (2 H, m) 7.38-7.48 (4 H, m) 7.78 (2 H, d, J=8.9 Hz) 8.10 (1 H, s) 9.66 (1 H, s) 12.35 (1 H, s)

実施例224

(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-4-イル}フェニル)酢酸

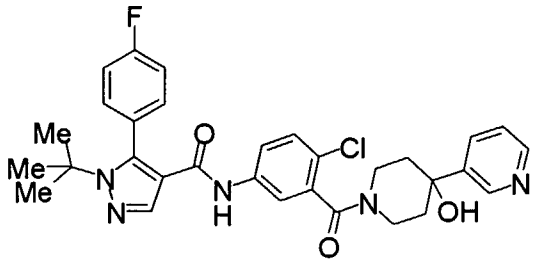


実施例 215-(5) で得られた(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}フェニル)酢酸メチル(528.7 mg) のエタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.00 ml) 及び1N水酸化リチウム水溶液(0.850 ml)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を6N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)→酢酸エチル〕で精製し、(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-4-イル}フェニル)酢酸(488.0 mg) を無色粘性液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.71-1.84 (3 H, m), 1.87-2.06 (1 H, m), 2.63-2.93 (2 H, m), 2.97-3.27 (1 H, m), 3.41-3.58 (1 H, m), 3.64 (2 H, d, J=5.5 Hz), 4.74-5.04 (1 H, m), 6.76 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.89-7.13(1 H, m), 7.13-7.25 (6 H, m), 7.27-7.35 (2 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.5, 5.1Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.6 Hz)

実施例225

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

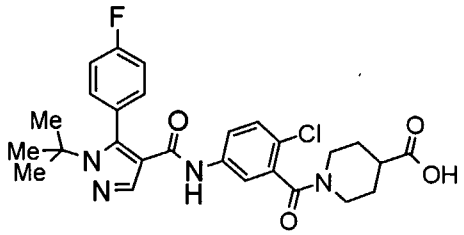


実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.15 g)、4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール (0.06 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.10g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.08 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で 18 時間撹拌後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(80:20 - 30:70)〕で精製した後、クロロホルム-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.11 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (9 H, d, J=1.7 Hz), 1.64 (1 H, d, J=13.9 Hz), 1.72-2.15 (3 H, m), 2.65-2.81 (1 H, m), 3.16-3.31 (2 H, m), 3.33-3.68 (1 H, m), 4.57-4.69 (1 H, m), 6.90-7.03 (1 H, m), 7.03-7.47 (8 H, m), 7.82 (1 H, dd, J=25.2, 8.0 Hz), 8.00 (1 H, s), 8.44 (1 H, t, J=5.2 Hz), 8.71 (1 H, dd, J=11.8, 1.6 Hz)

実施例 226

1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸

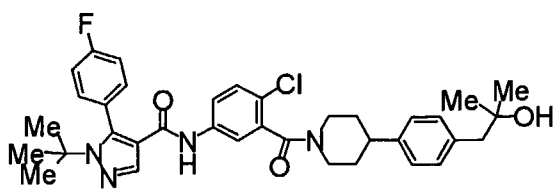


実施例 219 で得られた 1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(0.10 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) 、 及びエタノール (10 ml) の混合物を室温 で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより 1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸(0.07 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.44-1.54 (2 H, m), 1.69-1.81 (1 H, m), 1.85-1.95 (1 H, m), 2.80-3.15 (2 H, m), 3.18-3.30 (2 H, m), 4.28-4.39 (1 H, m), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.35-7.45 (3 H, m), 7.48-7.72 (2 H, m), 8.11 (1 H, d, J=2.1 Hz), 9.87 (1 H, d, J=6.2 Hz), 12.34 (1 H, s)

実施例 227

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

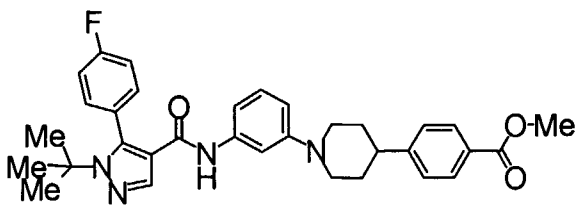


実施例 215-(5) で得られた(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}フェニル)酢酸メチル(288.1 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-78℃で 1M メチルマグネシウムブロミドーTHF-トルエン(3:1)溶液 (1.70ml) を滴下し、0℃で 3 時間撹拌した。さらに、0℃で 1M メチルマグネシウムブロミドーTHF-トルエン(3:1)溶液 (1.70 ml) を滴下し、0℃で 2 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、析出した沈殿が溶解するまで水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(2:3-1:9)〕で精製し、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(172.7 mg) を無色粘性液体として得た。

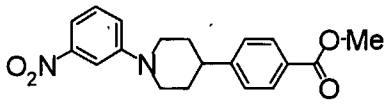
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (6 H, d, J=4.7 Hz), 1.35 (1 H, d, J=5.7 Hz), 1.47 (9 H, s), 1.76 (3 H, dd, J=8.9, 3.7 Hz), 1.89-2.07 (1 H, m), 2.74 (2 H, d, J=5.7 Hz), 2.77-2.95 (2 H, m), 2.96-3.29 (1 H, m), 3.40-3.54 (1 H, m), 4.90 (1 H, t, J=11.3 Hz), 6.73 (1 H, s), 6.85-7.11 (1 H, m), 7.10-7.25(6 H, m), 7.29-7.37 (2 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.1 Hz)

実施例 228

4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



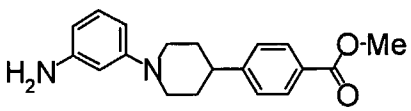
(1) 4-[1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン (1.00 g) 及び3-ニトロフェニルボロン酸 (0.914 g) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に、ピリジン (1.85 ml)、酢酸銅(II) (0.830 g) 及びモレキュラーシーブ 4A (2.00 g) を加え、室温で4日間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を10%クエン酸水溶液にあけ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(19:1-7:3)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、メチル 4-[1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (639.4 mg) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.78-2.12 (4 H, m), 2.69-2.85 (1 H, m), 2.89-3.05 (2 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.92-3.97 (2 H, m), 7.22-7.27 (1 H, m), 7.32 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1 H, t, J=8.2 Hz), 7.62-7.69 (1 H, m), 7.77 (1 H, t, J=2.3 Hz), 8.00 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(2) 4-[1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



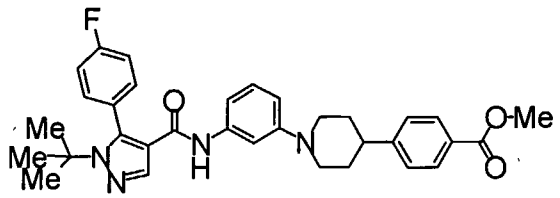
10%パラジウム炭素 (50%水含有) (60.0 mg) の酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例 228-(1) で得られた4-[1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(639.4 mg) の酢酸エチル (30 ml) 溶液を加え、室温で水素雰囲気下、2時間撹拌した。反応液に窒素雰囲気下でメタノール (20 ml) を加え、室温で水素雰囲気下、さらに1時間撹拌した。パラジウム炭素をろ過して除去後、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3-1:9)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-[1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（438.3mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.78-2.00 (4 H, m), 2.53-2.93 (3 H, m), 3.62 (2 H, s), 3.79 (2 H, d, J=12.6 Hz), 3.91 (3 H, s), 6.23 (1 H, dd, J=8.1, 1.6 Hz), 6.33 (1 H, s), 6.43 (1 H, dd, J=8.1, 1.6 Hz), 7.06 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.32 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.3 Hz)

融点：181.8-182.3℃

(3) 4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



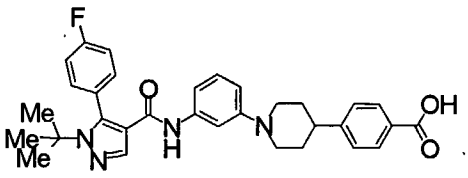
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（260.7 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.06 ml)のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.870 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml）に溶かし、実施例 228-(2) で得られた 4-[1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（308.6 mg）及びトリエチルアミン(1.08 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-2:3)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(465.5 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.82-1.97 (4 H, m), 2.66-2.72 (1 H, m), 2.79 (2 H, td, J=12.4, 3.3 Hz), 3.77 (2 H, d, J=12.4 Hz), 3.91 (3 H, s), 6.25 (1 H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 6.58 (1 H, s), 6.63 (1 H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 7.04-7.10 (2 H, m), 7.28-7.36 (1 H, m), 7.31 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.32 (1 H, t, J=8.3 Hz), 7.51 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.5Hz); 8.09 (1 H, s)

融点: 221.6-222.5℃

実施例 229

4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



実施例 228-(3) で得られた 4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(202.5 mg) のエタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.400 ml)を加え、2 時間加熱還流した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2N 塩酸で pH4 にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:クロロホルム-メタノール(19:1-9:1)〕で精製し、クロロホルム-メタノール-n-ヘキサン(3:1:6)で再結晶し、4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)フェニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(172.5 mg) を白色結晶として得た。

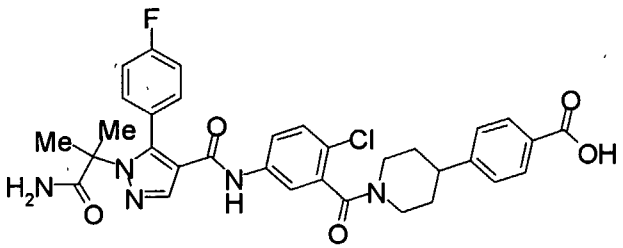
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.66-1.97 (4 H, m), 2.66-2.88 (3 H, m), 3.64-3.83 (2 H, m), 6.59-6.70 (1 H, m), 6.94-7.01

(1 H, m), 7.07 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.17 (1 H, s), 7.28 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.36-7.50 (4 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1 H, s), 9.33 (1 H, s), 12.81 (1 H, s)

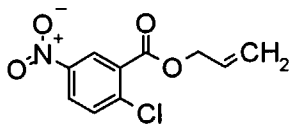
融点: 256.5℃ (分解)

実施例 230

4-{1-[5-({[1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



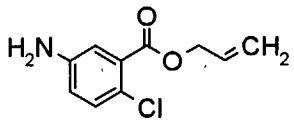
(1) 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸アリル



2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 (6.0 g)、アリルブロミド (2.8 ml)、炭酸カリウム (5.35 g)およびDMF (60 ml) の混合物を室温で2時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(99:1-95:5)〕で精製し、2-クロロ-5-ニトロ安息香酸アリル (6.94 g) を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.86-4.92 (2 H, m), 5.32-5.40 (1 H, m), 5.41-5.52 (1 H, m), 5.98-6.13 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, J=9.0 Hz), 8.28 (1 H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 8.73 (1 H, d, J=2.7 Hz)

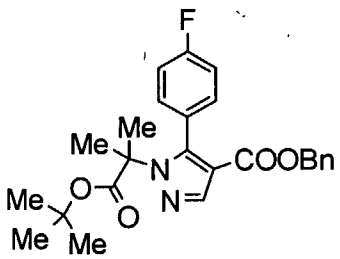
(2) 5-アミノ-2-クロロ安息香酸アリル



実施例230-(1)で得られた2-クロロ-5-ニトロ安息香酸アリル(6.9 g)をエタノール(100 ml)および水(18 ml)に80℃で溶解させた。塩化カルシウム(1.58 g)および鉄(7.97 g)を加え、80℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)〕で精製して5-アミノ-2-クロロ安息香酸アリル(2.37 g)を橙色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.77 (2 H, br), 4.75-4.82(2 H, m), 5.24-5.32 (1 H, m), 5.35-5.48 (1 H, m), 5.95-6.11 (1 H, m), 6.68-6.76(1 H, m), 7.04-7.22 (2 H, m)

(3) 1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

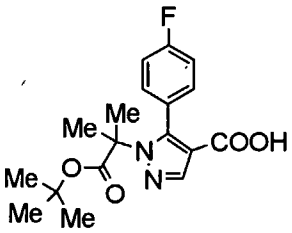


実施例154-(1)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル(17.0 g)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(10.8 ml)のトルエン(200 ml)溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(200 ml)に溶解し、実施例182-(1)で得られた2-ヒドラジノ-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(12.0 g)を加えた。60℃で1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣をトルエン(200ml)に溶解させた。

p-トルエンスルホン酸（1.19 g）を加え、80℃で1時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(4:1-3:1)〕により精製し、エタノール-ヘキサンで再結晶することにより1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(11.46 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.60 (6 H, s), 5.07 (2 H, s), 6.99-7.13 (4 H, m), 7.22-7.31 (5 H, m), 8.01 (1 H, s)

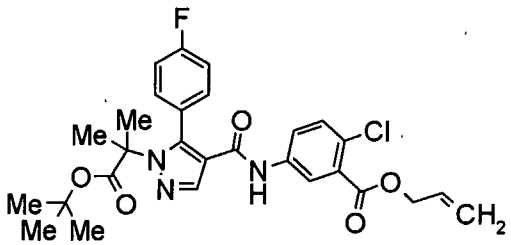
(4) 1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 230-(3) で得られた1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（5.0 g）を酢酸エチル（70 ml）に溶解させ、窒素雰囲気下で10% Pd-C（0.5 g）を加えた。水素ガスを導入後、室温で24時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（3.31 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.60 (6 H, s), 7.01-7.13 (2 H, m), 7.22-7.32 (2 H, m), 8.00 (1 H, s)

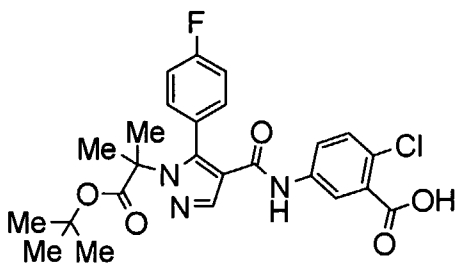
(5) 5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸アリル



実施例230-(4)で得られた1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.0 g)をTHF (15 ml)に溶解させ、DMF (30 μl)およびオキザリルクロリド (0.33 ml)を室温で滴下した。同温度で30分撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml)に溶解した。この溶液を実施例230-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸アリル (0.64 g)、ピリジン (0.73 ml)およびTHF(15 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で1.5時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸アリル(1.41 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (9 H, s), 1.65 (6 H, s), 4.80 (2 H, d, J=6.0 Hz), 5.29-5.36 (1 H, m), 5.38-5.48 (1 H, m), 5.96-6.11 (1 H, m), 6.77 (1 H, br), 7.20-7.35 (3 H, m), 7.40-7.56 (4 H, m), 8.10 (1 H, s)

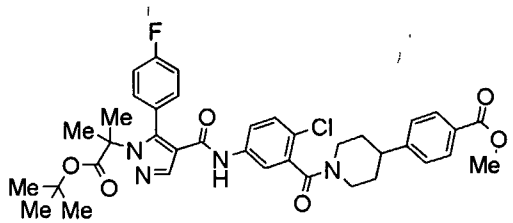
(6) 5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸



実施例230-(5)で得られた5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸アリル(1.3 g)、メルドラム酸(0.52 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(139 mg)およびTHF(10 ml)の混合物を窒素雰囲気下、室温で2日間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(80:20-50:50)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.74 g)を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (9 H, s), 1.66 (6 H, s), 6.92 (1 H, br), 7.24-7.35 (3 H, m), 7.42-7.52 (3 H, m), 7.61 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.12(1 H, s)

(7) 4-{1-[5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

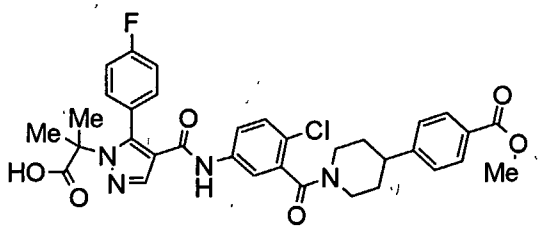


実施例230-(6)で得られた5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.5 g)、4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ピペリジン(0.22 g)、WSC(0.23 g)およびHOBt(0.16 g)のDMF(10 ml)溶液を室温で5時間撹拌した。反応液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、

硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(80:20-50:50)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.25 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (9 H, s), 1.63 (3 H, s), 1.64 (3 H, s), 1.69-1.90 (2 H, m), 1.91-2.05 (1 H, m), 2.70-3.24 (4 H, m), 3.44-3.60 (1 H, m), 3.90 (3/2 H, s), 3.91 (3/2 H, s), 4.82-4.98 (1 H, m), 6.90 (1 H, d, J=4.5 Hz), 6.91-7.00 (1/2 H, m), 7.07 (1/2 H, m), 7.18-7.37 (6 H, m), 7.41-7.52(2 H, m), 7.95-8.03 (2 H, m), 8.08 (1/2 H, s), 8.09 (1/2 H, s)

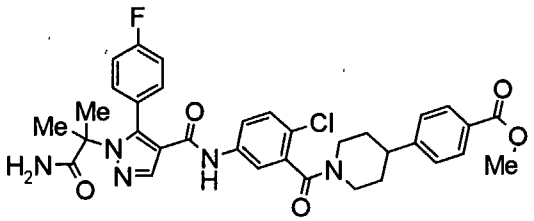
(8) 2-[4-({[4-クロロ-3-({4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



実施例230-(7) で得られた4-{1-[5-({[1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.2 g) とトリフルオロ酢酸 (5 ml) の混合物を室温で4 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより2-[4-({[4-クロロ-3-({4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(0.16 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 (6 H, s), 1.50-1.83 (2 H, m), 1.90-2.03 (1 H, m), 2.70-3.24 (4 H, m), 3.46-3.60 (1 H, m), 3.90 (3/2H, s), 3.91 (3/2 H, s), 4.80-5.00 (1 H, m), 7.12-7.34 (5 H, m), 7.38-7.50 (3 H, m), 7.76 (1 H, d, J=15.9 Hz), 7.94-8.02 (2 H, m), 8.12 (1/2 H, s), 8.13 (1/2 H, s)

(9) 4-{1-[5-({[1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

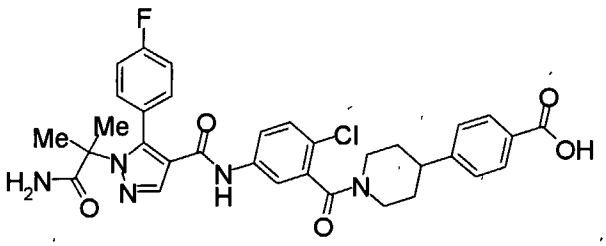


実施例230-(8)で得られた2-[4-({[4-クロロ-3-({4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(0.16 g)、WSC (57 mg) およびHOBtアンモニウム塩 (45 mg) のDMF (5 ml) 溶液を室温で3時間撹拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.14 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 (3 H, s), 1.65 (3 H, s), 1.70-1.90(2 H, m), 1.92-2.06 (1 H, m), 2.75-2.98 (2 H, m), 3.00-3.25 (2 H, m), 3.42-3.60(1 H, m), 3.91 (3/2 H, s), 3.92 (3/2 H, s), 4.85-5.00 (1 H, m), 5.30 (1 H, br), 5.49 (1 H, br), 6.95 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz),

6.99-7.08 (2 H, m), 7.19-7.32 (5 H, m), 7.40-7.50 (2 H, m), 7.95-8.04 (2 H, m), 8.17 (1 H, d, J=2.1 Hz)

(10) 4-{1-[5-({[1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



実施例230-(9)で得られた4-{1-[5-({[1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.124 g)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) 及びエタノール (10 ml) の混合物を40℃で終夜撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.11 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (6 H, s), 1.70-2.20 (4 H, m), 2.73-2.95 (2 H, m), 3.00-3.25 (1 H, m), 3.48-3.60 (1 H, m), 4.80-4.98 (1 H, m), 5.74 (1 H, br), 5.83 (1 H, br), 7.10-7.38 (6 H, m), 7.39-7.50 (3 H, m), 7.78 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.97-8.04 (2 H, m), 8.19 (1 H, s)

融点: 235-255℃

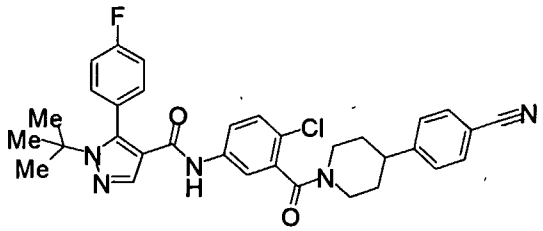
元素分析値：$C_{33}H_{31}ClFN_5O_5 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%) : C,61.83; H,5.03; N,10.92.

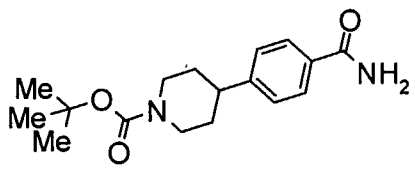
実測値(%) : C, 61.67; H, 5.22; N, 10.96.

実施例 231

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



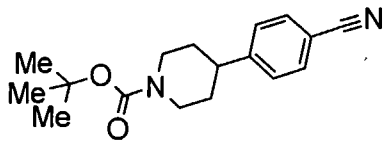
(1) 4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (1.0 g)、WSC (0.75 g) およびHOBtアンモニウム塩 (0.6g) のDMF (15 ml) 溶液を室温で終夜撹拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.84 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 1.50-1.70 (2 H, m), 1.78-1.86 (2 H, m9), 2.60-2.90 (4 H, m), 4.18-4.31 (1 H, m), 7.20-7.32 (2 H, m), 7.27-7.80 (2 H, m)

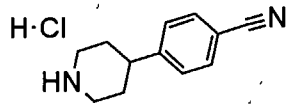
(2) 4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



トリフルオロ酢酸無水物(0.28 ml) を実施例 231-(1) で得られた 4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.4 g)、トリエチルアミン (0.55 ml)および THF (10 ml) の混合物に 0℃で滴下した。同温度で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル (80:20-75:25)〕により精製し、4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.23 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.50-1.70 (2 H, m), 1.77-1.90 (2 H, m), 2.62-2.90 (3 H, m), 4.18-4.35 (2 H, m), 7.26-7.33 (2 H, m), 7.57-7.64 (2 H, m)

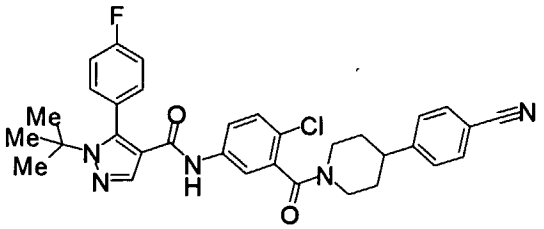
(3) 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩



実施例 231-(2) で得られた 4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.3 g) を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (2 ml) を室温で加えた。同温度で 1.5 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(0.2 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.80-2.00 (5 H, m), 2.89-3.05 (4 H, m), 7.44 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.14 (1 H, br)

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(0.27 g)、実施例231-(3)で得られた4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(0.145 g)、トリエチルアミン(0.1 ml)、WSC(0.15 g)およびHOBt(0.1 g)のDMF(5 ml)溶液を室温で5時間撹拌した。反応液に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.4 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.40-1.60 (1 H, m), 1.61-1.85 (2 H, m), 1.87-2.02 (1 H, m), 2.75-2.92 (2 H, m), 3.00-3.24 (1 H, m), 3.49-3.60 (1 H, m), 4.82-5.00 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=5.1 Hz), 6.89 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 6.96 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.18-7.38 (5 H, m), 7.40-7.51 (2 H, m), 7.52-7.66 (2 H, m), 8.046 (1/2 H, s), 8.052 (1/2 H, s)

融点: 146-147℃

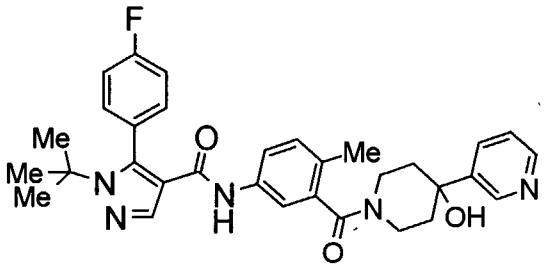
元素分析値: $C_{33}H_{31}ClFN_5O_2$・AcOEtとして

計算値(%): C, 66.11; H, 5.85; N, 10.42.

実測値(%): C, 65.79; H, 5.78; N, 10.72.

実施例232

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド二トリフルオロ酢酸塩



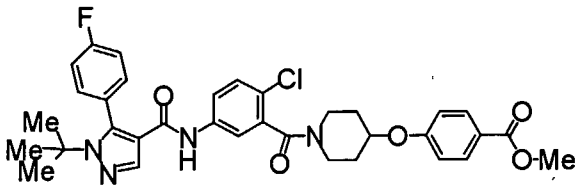
$2CF_3COOH$

実施例 12 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸(0.30 g)、4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール (0.13 g)、ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.53g)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.4 ml) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を室温で 3 時間撹拌後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 30:70)〕で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-メチル-3-{[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド二トリフルオロ酢酸塩 (0.13 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (9 H, s), 1.55-2.06 (4 H, m), 2.10-2.23 (3 H, m), 2.41 (1 H, s), 3.13-3.36 (2 H, m), 3.37-3.49 (1 H, m), 4.64(1 H, d, J=11.7 Hz), 6.72-6.85 (2 H, m), 6.98 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.13-7.48 (6 H, m), 7.74-8.08 (2 H, m), 8.45 (1 H, s), 8.67-8.83 (1 H, m)

実施例 233

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



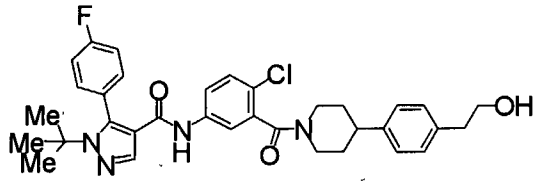
実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (114.5 mg)、実施例 186-(1) で得られた 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (74.9 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (145.0 mg) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.106 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (63.4mg) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:2)→酢酸エチル] で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (157.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.67-1.79 (1 H, m), 1.82-1.89 (1 H, m), 1.92-2.07 (2 H, m), 3.12-3.26 (1 H, m), 3.39-3.55 (1 H, m), 3.89 (5 H, s), 4.64-4.72 (1 H, m), 6.72 (1 H, d, J=1.3 Hz), 6.80-7.06 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.19-7.39 (4 H, m), 7.45-7.51 (2 H, m), 7.99 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.05 (1 H, d, J=1.9 Hz)

融点：117.7-120.2℃

実施例 234

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



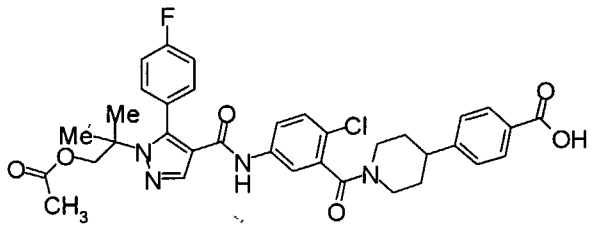
実施例 224 で得られた(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペラジン-4-イル}フェニル)酢酸(177.7 mg) のテトラヒドロフラン (19 ml) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (0.065 ml) 及びクロロギ酸エチル (0.031 ml)を加え、0℃で2時間撹拌した。反応液に、水素化ほう素ナトリウム (132.0 mg) の水 (10 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(21.0 mg)を白色粉末として得た。また、このとき、(4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}フェニル)アセチルエチル カーボネート (105.5 mg)を得た。これを-78℃で、テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (35.8 mg)のテトラヒドロフラン (5 ml)の懸濁液に滴下し、氷冷下で1時間撹拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで希釈し、沈殿をろ去した。ろ液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、酢酸エチルで処理すると、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(37.0 mg) を白色粉末として得た。

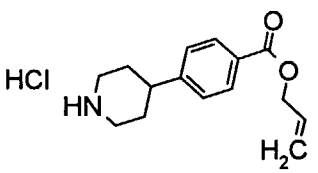
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (1 H, d, J=6.8 Hz), 1.38 (9 H, s), 1.44-1.74 (3 H, m), 1.77-1.90 (1 H, m), 2.61-2.92 (4 H, m), 3.08-3.22 (1 H, m), 3.52-3.64 (2 H, m), 4.57-4.67 (2 H, m), 7.09-7.16 (4 H, m), 7.26 (2 H, td, J=8.9, 2.1 Hz), 7.37-7.45 (3 H, m), 7.52-7.65 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=2.6Hz), 9.88 (1 H, d, J=6.0 Hz)

実施例 235

4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



(1) 4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸アリル塩酸塩

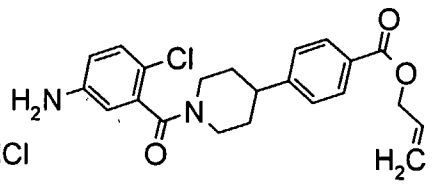


4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (1.5 g)、臭化アリル (0.47 ml)、炭酸カリウム (0.88)およびDMF(20 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(20 ml)に溶解した。4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することに

より、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸アリル塩酸塩(1.23 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70-2.00 (4 H, m), 2.80-3.05 (5 H, m), 4.50-4.61 (2 H, m), 5.20-5.30 (1 H, m), 5.31-5.43 (1 H, m), 5.90-6.12 (1 H, m), 7.30-7.43 (2 H, m), 7.83-8.00 (2 H, m), 8.97 (1 H, br)

(2) 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸アリル塩酸塩

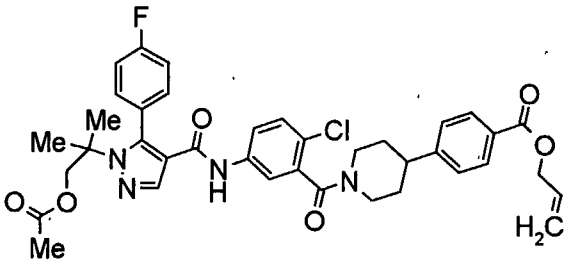


実施例235-(1) で得られた4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸アリル塩酸塩 (0.53 g)、実施例104-(1) で得られた5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸(0.54 g)、トリエチルアミン (0.28 ml)、WSC (0.43 g) およびHOBt (0.35 g) のDMF (20 ml) 溶液を室温で4 時間撹拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(75:25-67:33)〕により精製し、4-(1-{5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸アリルを無色油状物として得た。これを酢酸エチル(5 ml) に溶解させ、室温で 4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (5 ml) を加えて終夜撹拌した。結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸アリル塩酸塩(0.66 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40-2.00 (4 H, m), 2.80-3.01 (2 H, m), 3.09-3.30 (1 H, m), 3.35-3.50 (1 H, m), 4.60-4.71 (1 H, m), 4.79 (2 H, d, J=5.7 Hz), 5.21-5.32 (1 H, m), 5.33-5.41 (1 H, m), 5.96-6.12

(1 H, m), 6.89-7.00 (2 H, m), 7.30-7.48 (3 H, m), 7.93 (2 H, d, J=8.1 Hz)

(3) 4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸アリル

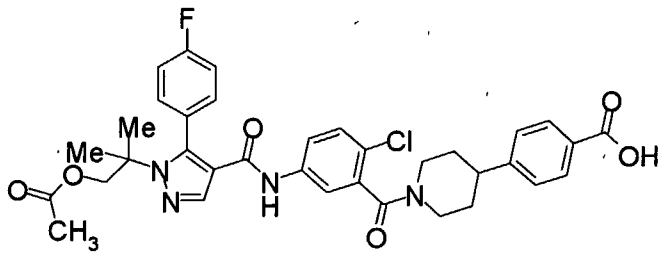


実施例196-(4)で得られた1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.25 g)をTHF (15 ml)に溶解させ、DMF (30 μl)およびオキザリルクロリド (0.3 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例235-(2)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸アリル塩酸塩(0.37 g)、ピリジン(0.33 ml)およびTHF (5 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で2.5時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(67:33-50:50)〕により精製し、4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸アリル(0.21 g)を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (6 H, s), 1.40-1.91 (3 H, m), 1.93-2.08 (1 H, m), 2.04 (3 H, s), 2.78-2.97 (2 H, m), 3.00-3.23 (1 H, m), 3.45-3.60 (1 H, m), 4.26 (2 H, s), 4.79-4.82 (1 H, m), 4.83-5.00

(1 H, m), 5.25-5.33 (1 H, m), 5.34-5.46 (1 H, m), 5.94-6.12 (1 H, m), 6.90-7.00 (2 H, m), 7.08 (1 H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.18-7.40 (5 H, m), 7.46-7.58 (2 H, m), 7.99-8.09 (3 H, m)

(4) 4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



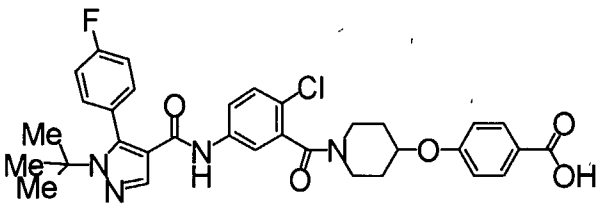
実施例235-(3)で得られた4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸アリル(0.2 g)、メルドラム酸 (0.06 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (16 mg)およびTHF (10 ml) の混合物を窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチル-THFで抽出し、有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより4-{1-[5-({[1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.11 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (6 H, s), 1.40-1.65 (1 H, m), 1.70-1.92 (2 H, m), 1.95-2.10 (1 H, m), 2.04 (3 H, s), 2.78-2.99 (2 H, m), 3.00-3.25 (1 H, m), 3.45-3.60 (1 H, m), 4.26 (2 H, s), 4.84-5.00 (1 H, m), 6.87(1 H, d, J=4.5 Hz), 6.94 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.07

(1 H, dd, J=8.7, 2.7Hz), 7.19-7.38 (5 H, m), 7.45-7.59 (2 H, m), 8.00-8.10 (3 H, m)

実施例 236

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸

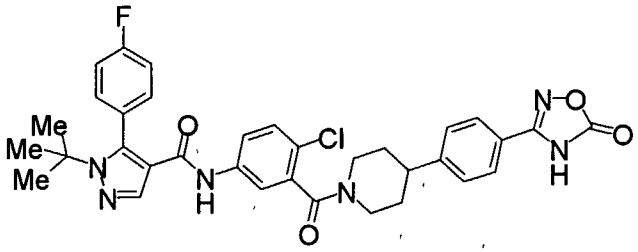


実施例 233 で得られた 4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (142.2 mg) のエタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.25 ml) 及び 1N 水酸化リチウム水溶液 (0.24 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル－メタノール(1:1)→酢酸エチル〕で精製し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸 (99.5 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.47-1.73 (2 H, m), 1.82-2.15 (2 H, m), 3.10-3.24 (1 H, m), 3.38-3.51 (2 H, m), 3.97-4.08 (1 H, m), 4.72-4.82 (1 H, m), 7.06 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 7.38 - 7.45(3 H, m), 7.54 - 7.65 (2 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.11 (1 H, d, J=3.2Hz), 9.89 (1 H, d, J=4.3 Hz), 12.60 (1 H, br)

実施例 237

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

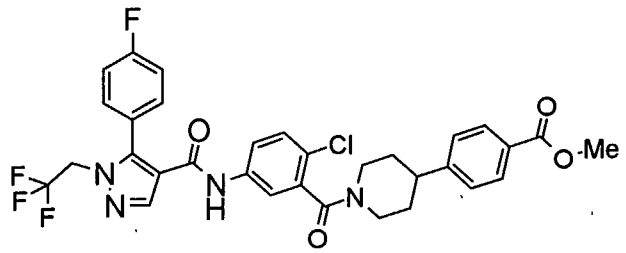


ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.22 g)、炭酸水素ナトリウム (0.31 g) およびDMSO (5 ml)の混合物を60℃で1 時間撹拌した。実施例231-(4)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.25 g) を加え、90℃で3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-{3-[(4-{4-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-クロロフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.17 g) を白色固体として得た。この結晶の一部 (0.15 g)、CDI (41 mg) およびTHF (5 ml) の混合物を室温 で2 時間撹拌した。DBU(40 μl) を加え、室温で2 時間撹拌した後、1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテル-エタノール-ヘキサンで結晶化することにより、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.13 g) を白色結晶として得た。

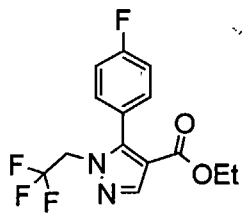
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.65-1.83 (3 H, m), 1.90-2.03 (1 H, m), 2.78-2.94 (2 H, m), 3.00-3.24 (1 H, m), 3.48-3.60 (1 H, m), 4.81-4.98 (1 H, m), 6.97-7.07 (2 H, m), 7.15-7.40 (5 H, m), 7.41-7.51 (3 H, m), 7.73 (2 H, d, J=7.8 Hz), 8.03 (1/2 H, s), 8.05 (1/2 H, s)

実施例 238

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

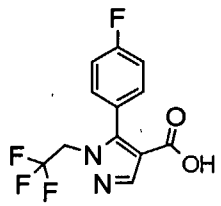


(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (2.0 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.4 ml) のトルエン (20 ml) 溶液を窒素雰囲気下で16時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(20 ml) に溶解し、70% 2,2,2-トリフルオロエチルヒドラジン水溶液 (1.2 ml) を加えた。90℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧

濃縮することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(3.1 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.10-4.20 (2 H, m), 4.54 (2 H, q, J=8.1 Hz), 7.16-7.24 (2 H, m), 7.31-7.38 (2 H, m), 8.07-8.11 (1 H, m)

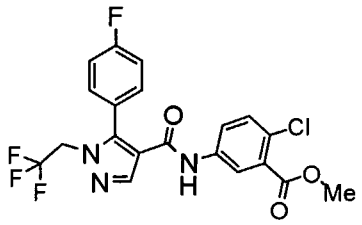
(2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 238-(1) で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.0 g)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、 テトラヒドロフラン (10 ml)、及びエタノール (10 ml) の混合物を室温 で18時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.0 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.93 (2 H, q, J=8.9 Hz), 7.35 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.42-7.52 (3 H, m), 7.77 (1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 8.12 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.33 (1 H, s), 10.17 (1 H, s), 13.35 (1 H, s)

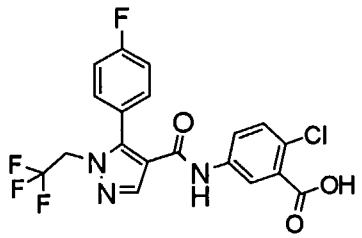
(3) 2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル



実施例 238-(2) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.0 g) を THF(10 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (0.36 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 15-(2) で得られた 5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (0.9 g)、トリエチルアミン (1.5ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 50:50)〕で精製し、2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(0.96g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.75-3.81 (3 H, m), 4.36-4.45 (2 H, m), 6.90 (1 H, s), 7.16-7.29 (4 H, m), 7.31-7.38 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=2.5Hz), 8.03 (1 H, s)

(4) 2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸

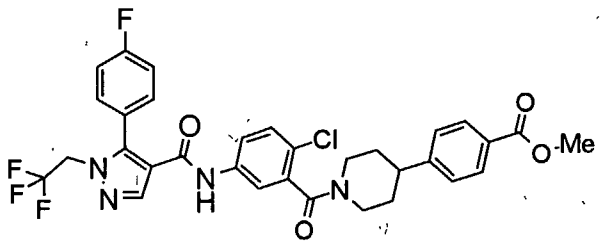


実施例 238-(3) で得られた 2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息

香酸メチル(0.96 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) 、及びメタノール (5 ml) の混合物を室温 で 14 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後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、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.39 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.93 (2 H, q, J=8.9 Hz), 7.35 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.42-7.52 (3 H, m), 7.77 (1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 8.12 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.33 (1 H, s), 10.17 (1 H, s), 13.35 (1 H, s)

(5) 4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



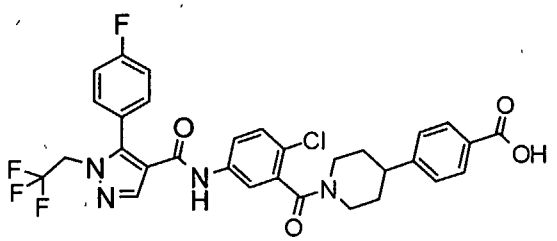
実施例 238-(4) で得られた 2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.32 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (0.16 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.20 g)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.16 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を室温で 14 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結

晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.29 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 - 1.92 (3 H, m), 1.96-2.08 (1 H, m), 2.70-3.01 (2 H, m), 3.00-3.29 (1 H, m), 3.55 (1 H, d, J=13.0 Hz), 3.91 (3 H, d, J=2.1 Hz), 4.54 (2 H, q, J=8.1 Hz), 4.94 (1 H, t, J=11.9 Hz), 7.16-7.31(6 H, m), 7.32-7.46 (3 H, m), 8.00 (2 H, dd, J=8.2, 4.6 Hz), 8.27 (1 H, d, J=1.3 Hz), 8.34 (1 H, d, J=2.8 Hz)

実施例 239

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

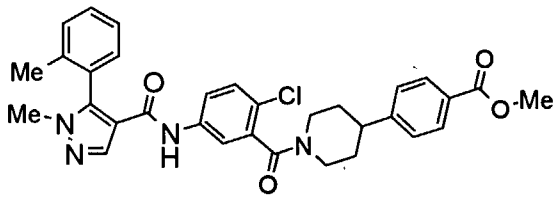


実施例 238-(5) で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.22 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml)、テトラヒドロフラン (2.0 ml)、 及びメタノール (2.0 ml) の混合物を室温 で15時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶することにより4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-フルオロフェニル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.17g) を白色結晶として得た。

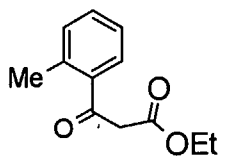
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35-1.83 (3 H, m), 1.91 (1 H, d, J=13.0 Hz), 2.82-2.97 (2 H, m), 3.05-3.28 (1 H, m), 3.28-3.46 (1 H, m), 4.66 (1 H, d, J=12.8 Hz), 4.94 (2 H, q, J=8.9 Hz), 7.30-7.40 (4 H, m), 7.47 (3 H, td, J=9.4, 5.5 Hz), 7.58-7.72 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=7.7 Hz), 8.31 (1 H, d, J=2.3 Hz), 10.15 (1 H, d, J=4.0 Hz), 12.77 (1 H, s)

実施例240

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



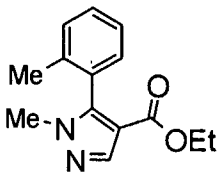
(1) 3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル



2-メチル安息香酸 (5.7 g) と 1,1'-カルボニルビス(1H-イミダゾール) (7.1 g) の テトラヒドロフラン (65 ml) 溶液を室温で1時間撹拌した。得られた反応液にマロン酸エチル モノカリウム塩(8.6 g) と塩化マグネシウム (4.8 g) を加え、15時間還流した。氷冷下、6N 塩酸 (8 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮することにより、3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル(8.3 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.1 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.95 (2 H, s), 4.20 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.21-7.32 (2 H, m), 7.41 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.64-7.72 (1 H, m)

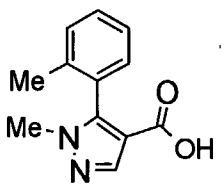
(2) 1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 240-(1) で得られた 3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (3.2 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.2 ml) のトルエン (40 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 15 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、メチルヒドラジン(0.8 ml) を加えた。90℃で 18 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(80:20 - 70:30)〕で精製することにより 1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.3 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.02 (3 H, s), 3.54 (3 H, s), 3.99-4.13 (2 H, m), 7.03-7.12 (1 H, m), 7.14-7.26 (2 H, m), 7.28-7.31 (1 H, m), 7.94 (1 H, s)

(3) 1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

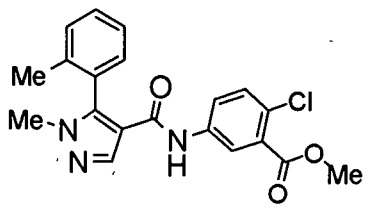


実施例 240-(2) で得られた 1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.3 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml)、及びエタノール (25 ml) の混合物を室温 で 18 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶すること

により 1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.5 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (3 H, s), 3.51 (3 H, s), 7.19-7.24 (1 H, m), 7.27-7.42 (3 H, m), 7.90 (1 H, s), 12.03 (1 H, s)

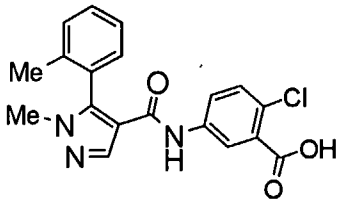
(4) 2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル



実施例 240-(3) で得られた 1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.1 g) を THF (10 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (0.51 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 15-(2) で得られた 5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (1.3 g)、トリエチルアミン (2.1 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 50:50)〕で精製し、2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(0.86 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.16 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.97 (1 H, s), 7.17-7.22 (1 H, m), 7.26-7.29 (1 H, m), 7.34-7.40 (1 H, m), 7.46-7.53 (2 H, m), 7.56-7.63 (2 H, m), 8.16 (1 H, s)

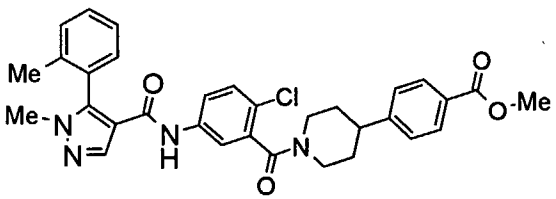
(5) 2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸



実施例 240-(4) で得られた 2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(0.86 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) 、及びメタノール (10 ml) の混合物を室温 で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後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、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.69 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04 (3 H, s), 3.53 (3 H, s), 7.20-7.24(1 H, m), 7.25-7.46 (4 H, m), 7.79 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 8.12 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.25 (1 H, s), 9.97 (1 H, s), 13.37 (1 H, s)

(6) 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



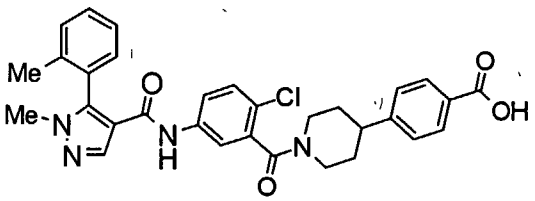
実施例 240-(5) で得られた 2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.30 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (0.18 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.23 g)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.19 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で 18 時間撹拌後、水を

加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 50:50)〕で精製した。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.40 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24-1.41 (1 H, m), 1.50-1.64 (2 H, m), 1.70-1.86 (1 H, m), 1.94 (3 H, d, J=1.9 Hz), 2.56-2.72 (2 H, m), 2.77-3.05(1 H, m), 3.32 (1 H, d, J=13.2 Hz), 3.45 (3 H, s), 3.70 (3 H, d, J=4.5 Hz), 4.70 (1 H, t, J=11.6 Hz), 6.57-6.93 (2 H, m), 6.93-7.18 (6 H, m), 7.21-7.37 (2 H, m), 7.79 (2 H, dd, J=11.1, 8.3 Hz), 7.97 (1 H, s)

実施例 241

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



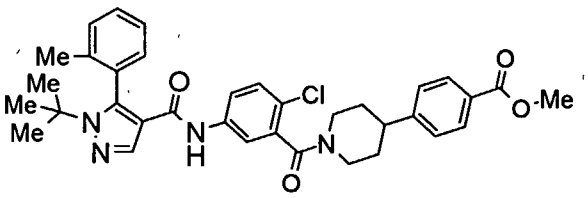
実施例 240 で得られた 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.34 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml)、テトラヒドロフラン (5.0 ml)、 及びメタノール (5.0 ml) の混合物を室温 で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結

晶することにより 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-メチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.31 g) を白色結晶として得た。

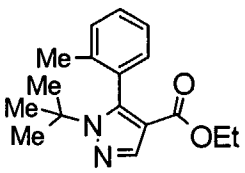
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36-1.80 (3 H, m), 1.89 (1 H, d, J=9.6 Hz), 2.04 (3 H, s), 2.77-3.01 (2 H, m, J=12.3, 12.3 Hz), 3.04-3.44 (2 H, m), 3.53 (3 H, s), 4.65 (1 H, d, J=13.0 Hz), 7.19-7.25 (1 H, m), 7.25-7.48 (6 H, m), 7.53-7.80 (2 H, m), 7.84-7.91 (2 H, m), 8.20-8.27 (1 H, m), 9.95 (1 H, d, J=7.0 Hz), 12.84 (1 H, s)

実施例 242

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



(1) 1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

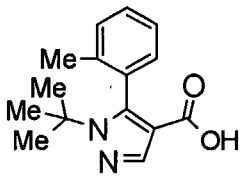


実施例 240-(1) で得られた 3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (1.5 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.1 ml) のトルエン (15 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 18 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩(0.9 g) とトリエチルアミン (1.1 ml) を加えた。90℃で 18 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、

硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(80:20 - 70:30)〕で精製することにより 1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.2 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (9 H, s), 2.18 (3 H, s), 4.07-4.22 (2 H, m), 7.17-7.53 (4 H, m), 8.07 (1 H, s)

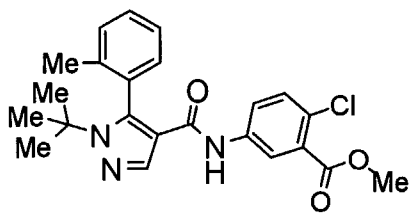
(2) 1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 242-(1) で得られた 1- tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.2 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(5.0 ml)、テトラヒドロフラン (5.0 ml)、及びエタノール (5.0 ml) の混合物を 40℃で 12 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後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、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶することにより 1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.6 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (9 H, s), 2.02 (3 H, s), 7.17-7.40 (4 H, m), 7.89 (1 H, s), 11.86 (1 H, s)

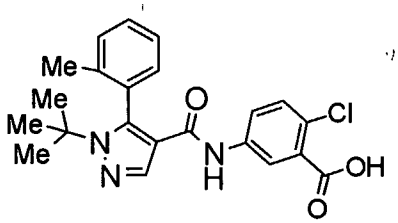
(3) 2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル



実施例 242-(2) で得られた 1- tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.6 g) を THF (10ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (0.25 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 15-(2) で得られた 5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (0.7 g)、トリエチルアミン (1.1ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 50:50)〕で精製後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(0.25 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.51 (9 H, s), 2.20 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 6.67 (1 H, s), 7.11 (1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.24-7.30 (1 H, m), 7.43-7.53 (4 H, m), 7.62 (1 H, td, J=7.3, 1.9 Hz), 8.20 (1 H, s)

(4) 2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸

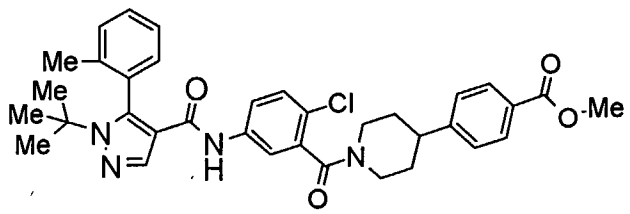


実施例 242-(3) で得られた 2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(0.25 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml)、テトラヒドロフラン (5.0 ml) 、 及びメタノール (3.0 ml) の混合物を室温 で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し

た。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶することにより 2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.22 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (9 H, s), 2.06 (3 H, s), 7.21-7.30 (3 H, m), 7.33-7.42 (2 H, m), 7.72 (1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 8.06 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.18 (1 H, s), 9.87 (1 H, s), 13.37 (1 H, s)

(5) 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



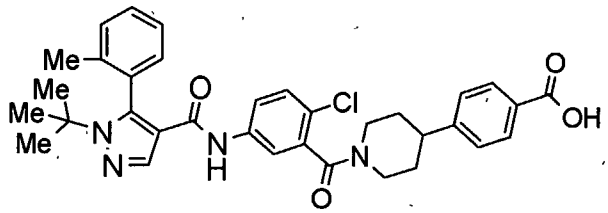
実施例 242-(4) で得られた 2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.22 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (0.12 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.15 g)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.12 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で 18 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20 - 50:50)〕で精製した。酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.24 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.54-1.63 (1 H, m), 1.66-1.90 (2 H, m), 1.88-2.08 (1 H, m), 2.14-2.20 (3 H, m), 2.66-2.95

(2 H, m), 2.98-3.29 (1 H, m), 3.45-3.58 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=4.9 Hz), 4.74-5.11 (1 H, m), 6.51-7.00 (2 H, m), 7.03-7.67 (8 H, m), 8.00 (2 H, dd, J=12.6, 8.3 Hz), 8.17 (1 H, s)

実施例 243

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

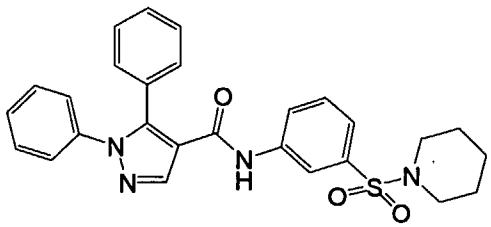


実施例 242-(5) で得られた 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.20 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml)、テトラヒドロフラン (2.0 ml)、 及びメタノール (2.0 ml) の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後水で希釈し、1N 塩酸を用いて酸性にした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより 4-{1-[2-クロロ-5-({[1-tert-ブチル-5-(2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.13 g) を白色結晶として得た。

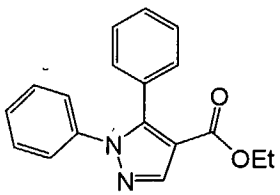
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (9 H, s), 1.40-1.81 (3 H, m), 1.84-1.95 (1 H, m), 1.99-2.08 (3 H, m), 2.80-2.96 (2 H, m), 3.01-3.30 (2 H, m), 4.64 (1 H, d, J=11.9 Hz), 7.21-7.30 (3 H, m), 7.33-7.43 (4 H, m), 7.48-7.71 (2 H, m), 7.85-7.91 (2 H, m), 8.13-8.19 (1 H, m), 9.79-9.87 (1 H, m), 12.83 (1 H, s)

実施例 244

1,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



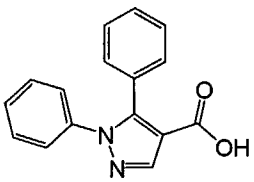
(1) 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



ベンゾイル酢酸エチル(1.0 g) 、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.83 ml) およびフェニルヒドラジン (0.62 g)から実施例 1-(1)と同様にして 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.0 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.20 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.15-7.40 (10 H, m), 8.17 (1 H, s)

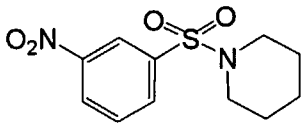
(2) 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 244-(1) で得られた 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.0 g) から実施例 1-(2)と同様にして 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.76 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05-7.40 (10 H, m), 8.22 (1 H, s)

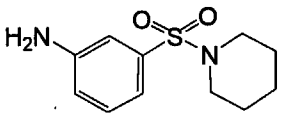
(3) 1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン



3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (10.0 g) とピペラジン (8.94 ml)から実施例 1-(3)と同様にして 1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (10.4g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.50 (2 H, m), 1.65-1.72 (4 H, m), 3.03-3.08 (4 H, m), 7.72-7.80 (1 H, m), 8.05-8.10 (1 H, m), 8.40-8.48 (1 H, m), 8.58-8.60 (1 H, m)

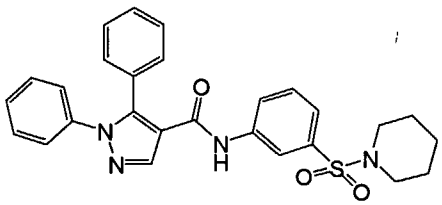
(4) 3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン



実施例 244-(3) で得られた 1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (1.0 g)から実施例 1-(4)と同様にして 3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(0.74 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.48 (2 H, m), 1.60-1.70 (4 H, m), 2.96-3.02 (4 H, m), 3.89 (2 H, br), 6.83-6.88 (1 H, m), 7.03-7.04 (1 H, m), 7.08-7.12 (1 H, m), 7.28-7.31 (1 H, m)

(5) 1,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

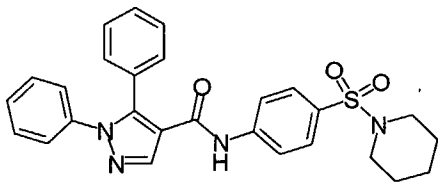


実施例 244-(2) で得られた 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (3.5 g)と実施例 244-(4) で得られた 3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(3.73 g) から実施例 1-(5)と同様にして 1,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(3.73 g) を白色固体として得た。

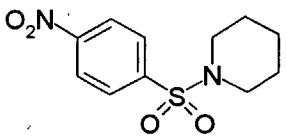
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.50 (2 H, m), 1.60-1.70 (4 H, m), 2.96-3.02 (4 H, m), 7.15-7.60 (15 H, m), 8.33 (1 H, s)

実施例 245

1,5-ジフェニル-N-[4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



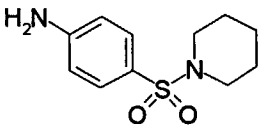
(1) 1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン



4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (10.0 g) とピペリジン (8.9 ml)から実施例 1-(3)と同様にして 1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (9.1 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.52 (2 H, m), 1.60-1.70 (4 H, m), 3.00-3.10 (4 H, m), 7.90-8.00 (2 H, m), 8.35-8.40 (2 H, m)

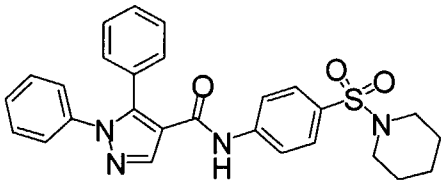
(2) 4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン



実施例 245-(1)で得られた 1-[(4-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (8.0 g) から実施例 1-(4)と同様にして 4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(7.56 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36-1.48 (2 H, m), 1.60-1.70 (4 H, m), 2.90-3.00 (4 H, m), 4.09 (1 H, br), 6.66-6.70 (2 H, m), 7.50-7.54 (2 H, m)

(3) 1,5-ジフェニル-N-[4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

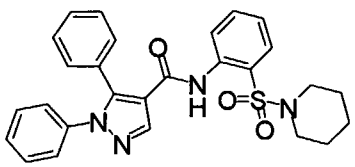


実施例 244-(2) で得られた 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.15 g)と実施例 245-(2)で得られた 4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(0.14 g) から実施例 1-(5)と同様にして 1,5-ジフェニル-N-[4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.20 g)を白色固体として得た。

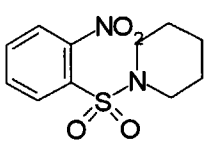
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35-1.45 (2 H, m), 1.58-1.68 (4 H, m), 2.90-2.96 (4 H, m), 7.20-7.35 (7 H, m), 7.40-7.45 (2 H, m), 7.52-7.64 (5 H, m), 8.34 (1 H, s)

実施例 246

1,5-ジフェニル-N-[2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



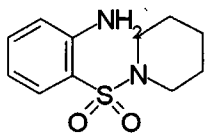
(1) 1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン



2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (10.0 g) とピペリジン (8.9 ml)から実施例 1-(3)と同様にして 1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (9.1 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.70 (6 H, m), 3.20-3.30 (4 H, m), 7.55-7.70 (3 H, m), 7.92-8.00 (1 H, m)

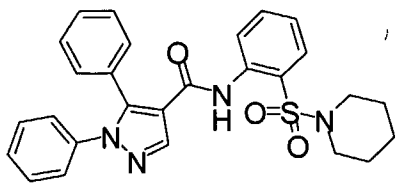
(2) 2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン



実施例 246-(1)で得られた 1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (3.5 g) から実施例 1-(4)と同様にして 2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(3.5 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.70 (6 H, m), 3.00-3.15 (4 H, m), 5.04 (2 H, br), 6.65-6.80 (2 H, m), 7.25-7.35 (1 H, m), 7.50-7.60 (1 H, m)

(3) 1,5-ジフェニル-N-[2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

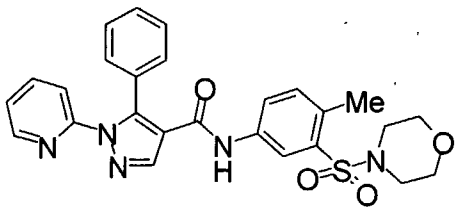


実施例 244-(2)で得られた 1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.15 g)と実施例 246-(2)で得られた 2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(0.14 g) から実施例 1-(5)と同様にして 1,5-ジフェニル-N-[2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.098 g) を白色固体として得た。

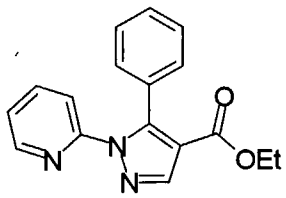
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.46 (2 H, m), 1.52 (4 H, m), 2.95-3.02 (4 H, m), 7.14-7.40 (12 H, m), 7.49-7.56 (1 H, m), 7.70-7.74 (1 H, m), 8.47-8.52(1 H, m)

実施例247

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



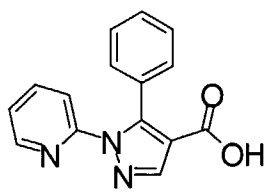
(1) 5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



ベンゾイル酢酸エチル(1.0 g)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.83 ml) および2-ヒドラジノピリジン (0.62 g)から実施例1-(1)と同様にして5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.0 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.19-7.40 (7 H, m), 7.65-7.72 (1 H, m), 8.22 (1 H, s), 8.35-8.38 (1 H, m)

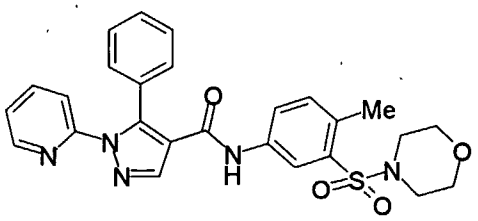
(2) 5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例247-(1)で得られた5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.0 g) から実施例1-(2)と同様にして5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.88g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18-7.40 (7 H, m), 7.62-7.70 (1 H, m), 8.23 (1 H, s), 8.35-8.38 (1 H, m)

(3) N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

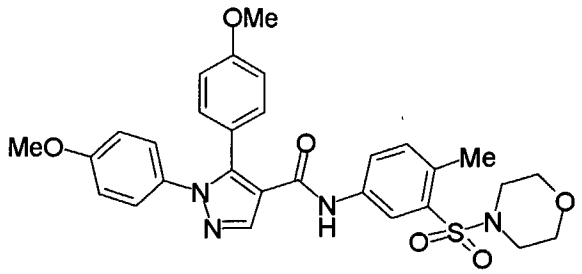


実施例247-(2)で得られた5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.15 g)と実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.13g) から実施例1-(5)と同様にしてN-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.23 g) を白色固体として得た。

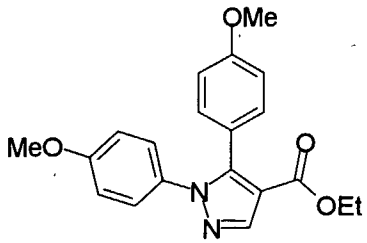
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.13-3.16 (4 H, m), 3.71-3.75 (4 H, m), 7.07 (1 H, br), 7.18-7.24 (2 H, m), 7.38-7.65(8 H, m), 7.75-7.80 (1 H, m), 8-18-8.24 (1 H, m), 8.35 (1 H, s)

実施例248

1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



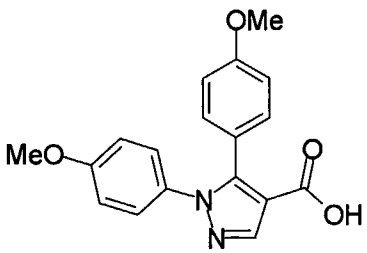
(1) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (0.8 g) 、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.56 ml) および4-メトキシフェニルヒドラジン(0.69 g)から実施例1-(1)と同様にして1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.94 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 4.22 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.78-6.86 (4 H, m), 7.05-7.18 (2 H, m), 7.18-7.22 (2 H, m), 8.14 (1 H, s)

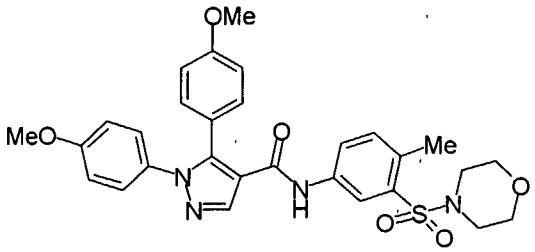
(2) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例248-(1)で得られた1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.94 g) から実施例1-(2) と同様にして1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.51 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.79 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 6.78-6.87 (4 H, m), 7.10-7.14 (2 H, m), 7.18-7.22 (2 H, m), 8.19 (1 H, s)

(3) 1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

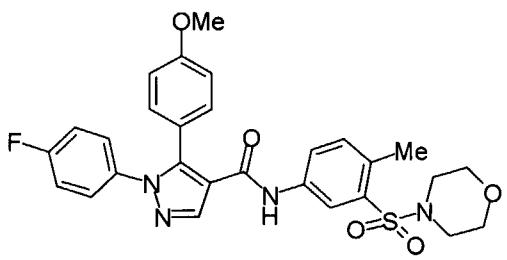


実施例248-(2)で得られた1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.15 g)と実施例1-(4) で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.12g) から実施例1-(5)と同様にして1,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.22 g) を白色固体として得た。

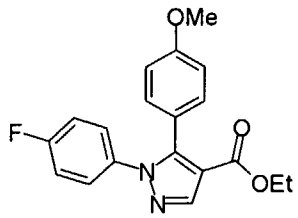
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.10-3.17 (4 H, m), 3.69-3.77 (4 H, m), 3.79 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 6.78-6.82 (2 H, m), 6.96-7.02(2 H, m), 7.12-7.32 (6 H, m), 7.45-7.46 (1 H, m), 7.57-7.62 (1 H, m), 8.25 (1 H, s)

実施例249

1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



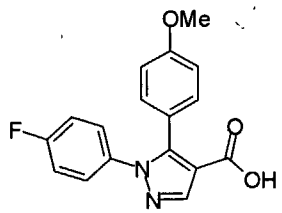
(1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (1.2 g) 、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.86 ml) および4-フルオロフェニルヒドラジン(0.97 g)から実施例1-(1)と同様にして1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.4g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.22 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.80-6.84 (2 H, m), 6.92-7.00 (2 H, m), 7.15-7.20(4 H, m), 8.14 (1 H, s)

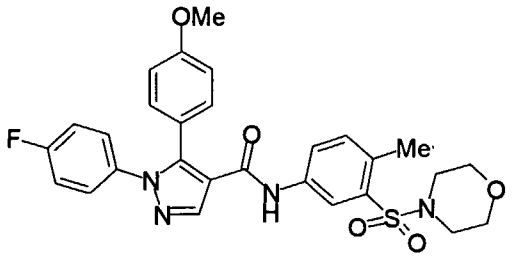
(2) 1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例249-(1)で得られた1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.0 g) から実施例1-(2)と同様にして1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.80 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.83 (3 H, s), 6.84-6.88 (2 H, m), 6.95-7.02 (2 H, m), 7.15-7.22 (4 H, m), 8.20 (1 H, s)

(3) 1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

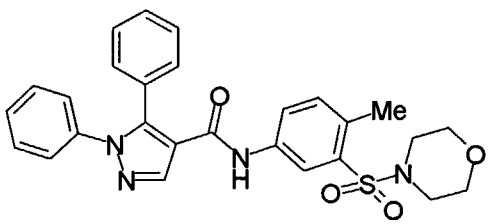


実施例249-(2)で得られた1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.9 g)と実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.74 g) から実施例1-(5)と同様にして1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.46 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.10-3.17 (4 H, m), 3.70-3.77 (4 H, m), 3.89 (3 H, s), 6.95-7.15 (4 H, m), 7.14-7.32 (6 H, m), 7.45-7.47 (1 H, m), 7.57-7.61 (1 H, m), 8.27 (1 H, s)

実施例250

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



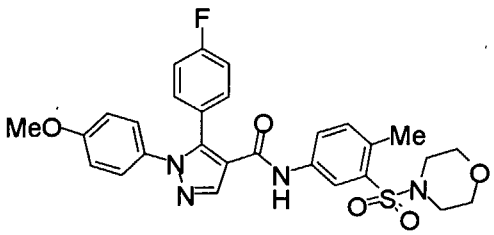
実施例 244-(2)で得られた1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.05 g)と実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.049 g) から実施例1-(5)と同様にしてN-[4-メチル-3-(モルホ

リン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,5-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.084 g) を白色固体として得た。

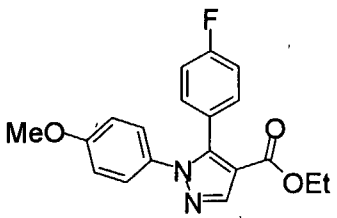
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.65-3.77 (4 H, m), 7.04-7.60 (14 H, m), 8.31 (1 H, s)

実施例 251

5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



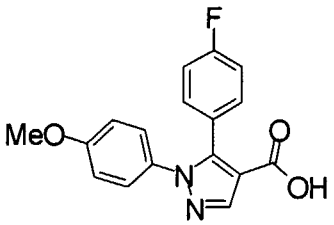
(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (1.5 g) 、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.1 ml) および4-メトキシフェニルヒドラジン(1.37 g)から実施例 1-(1)と同様にして 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.29g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.79 (3 H, s), 4.22 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.79-6.83 (2 H, m), 6.95-7.24 (4 H, m), 7.20-7.25(2 H, m), 8.14 (1 H, s)

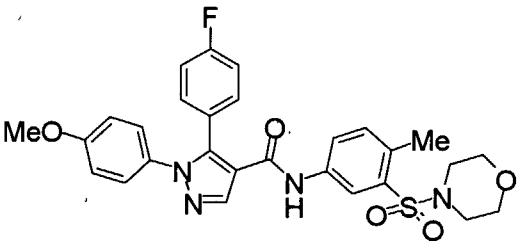
(2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 251-(1)で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.1 g) から実施例1-(2)と同様にして5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.88 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.79 (3 H, s), 6.79-6.83 (2 H, m), 6.95-7.24 (4 H, m), 7.20-7.25 (2 H, m), 8.20 (1 H, s)

(3) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

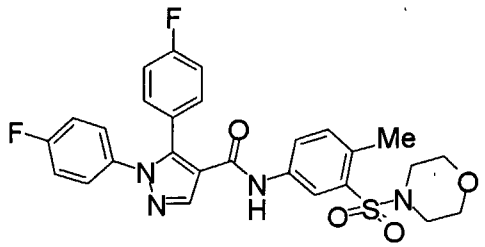


実施例 251-(2)で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.80 g)と実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.66 g) から実施例1-(5)と同様にして5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.25 g) を白色固体として得た。

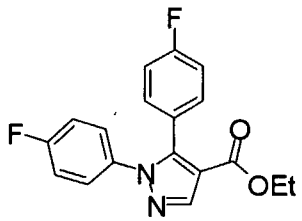
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.22 (4 H, m), 3.68-3.77 (4 H, m), 3.80 (3 H, s), 6.78-6.95 (2 H, m), 7.16-7.42 (8 H, m), 7.53-7.59 (1 H, m), 7.70-7.72 (1 H, m), 8.21 (1 H, s)

実施例252

1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



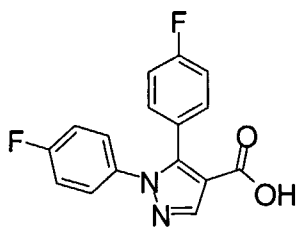
(1) 1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチル (0.75 g) 、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.57 ml) および4-フルオロフェニルヒドラジン(0.64 g)から実施例1-(1)と同様にして1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.33 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.95-7.06 (4 H, m), 7.12-7.20 (2 H, m), 7.20-7.26 (2 H, m), 8.15 (1 H, s)

(2) 1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

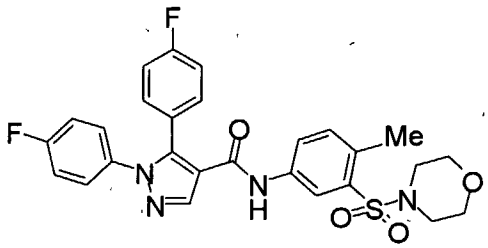


実施例 252-(1)で得られた1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.30 g) から実施例1-(2)と同様にして1,5-ビス(4-フ

ルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.26 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.95-7.06 (4 H, m), 7.12-7.20 (2 H, m), 7.20-7.26 (2 H, m), 8.15 (1 H, s)

(3) 1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

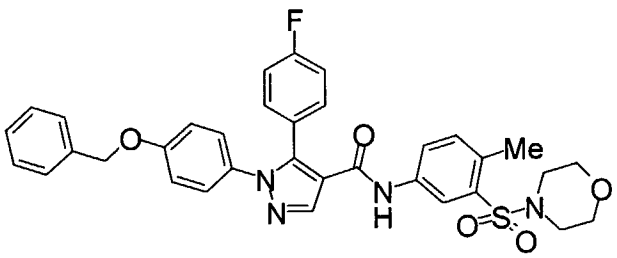


実施例 252-(2)で得られた1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.21 g)と実施例 1-(4) で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.18 g) から実施例 1-(5)と同様にして1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.34 g) を白色固体として得た。

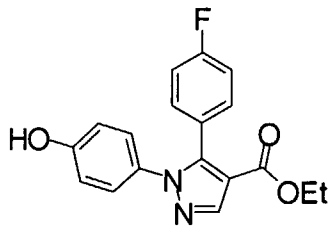
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.22 (4 H, m), 3.66-3.80 (4 H, m), 6.98-7.42 (10 H, m), 7.53-7.60 (1 H, m), 7.71-7.73 (1 H, m), 8.22 (1 H, s)

実施例 253

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



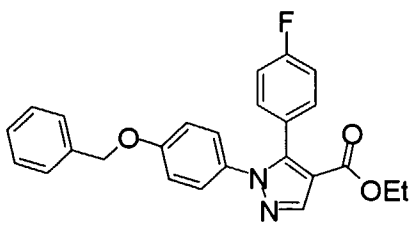
(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 251-(1)で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (4.0 g)のジクロロメタン溶液に-78℃で三臭化ホウ素(1M ジクロロメタン溶液、14 ml)を滴下し、室温で一夜撹拌した。さらに、三臭化ホウ素 (1M ジクロロメタン溶液、5 ml)を追加し、2時間撹拌した。反応液にメタノール(5 ml)を加えて 30 分間撹拌したのち、酢酸エチル (150 ml)で希釈し、水、1N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテル(5 ml)を加えて結晶化して、5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.68 g)を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.44 (1 H, s), 6.65-6.70 (2 H, m), 6.95-7.05 (4 H, m), 7.20-7.30 (2 H, m), 8.14 (1 H, s)

(2) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

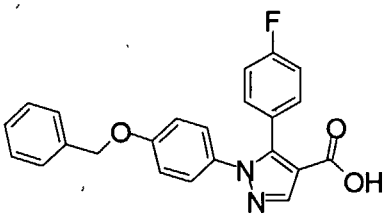


実施例 253-(1)で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g)の THF(20 ml)溶液に、ベ

ンジルブロミド（0.80 ml）および炭酸セシウム（2.0 g）を加えて２時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル（100 ml）を加えて希釈し、水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ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：酢酸エチル－ヘキサン（1:9－1:3）〕で精製することにより1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.2 g)を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.21 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.03 (2 H, s), 6.85-6.90 (2 H, m), 6.95-7.15 (4 H, m), 7.20 -7.45 (7 H, m), 8.15 (1 H, s)

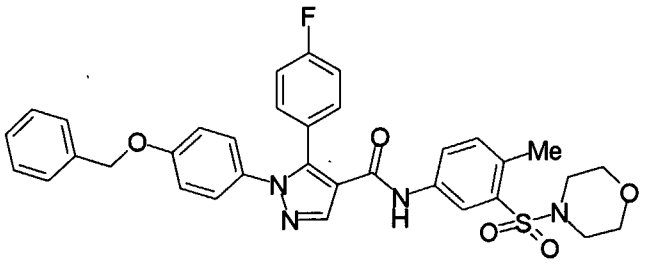
(3) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例253-(2)で得られた1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（2.2 g）から実施例1-(2)と同様にして1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.2 g)を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.03 (2 H, s), 6.85-6.90 (2 H, m), 6.95-7.10 (4 H, m), 7.20 -7.30 (2 H, m), 7.30-7.45 (5 H, m), 8.18 (1 H, s)

(4) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

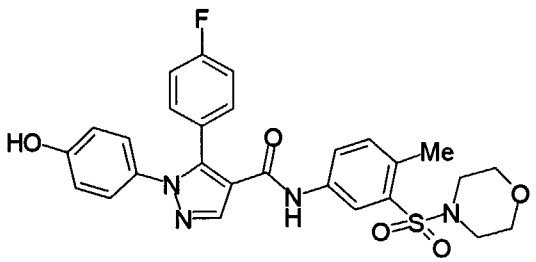


実施例 253-(3)で得られた 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.0 g)と実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (1.5 g)から実施例 1-(5)と同様にして 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(3.06 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 5.04 (2 H, s), 6.85-6.95 (6 H, m), 7.15-7.25 (7 H, m), 7.30-7.45 (5 H, m), 7.55 (1 H, dd, J=2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.70 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.20 (1 H, s)

実施例 254

5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



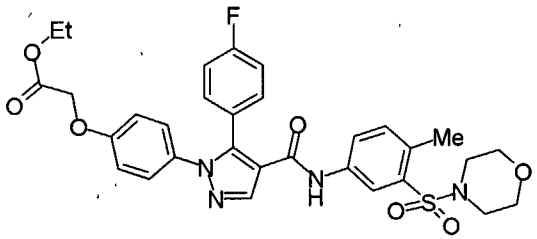
実施例 253-(4)で得られた 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(3.0 g) の THF (45 ml) 溶液に溶解し、メタノール(45 ml)および 10% Pd-C (0.3 g)を加えて、水素雰囲気下室温で一夜撹拌した。

さらに60℃で1時間撹拌した後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をTHF-酢酸エチルから再結晶して5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.91 g)を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+one drop of DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.65-3.75 (4 H, m), 6.70-6.80 (2 H, m), 6.95-7.10 (4 H, m), 7.22 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.25-7.35 (2 H, m), 7.85-7.95 (2 H, m), 8.32 (1 H, s), 8.99 (1 H, br), 9.05 (1 H, s)

実施例255

{4-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル



実施例254で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g)、ブロモ酢酸エチル (114 μl)、炭酸カリウム(0.19 g)およびDMF (5 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、{4-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.56 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.57 (3 H, s), 3.12-3.20 (4 H, m), 3.70-3.98 (4 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.61

(2 H, s), 6.80-6.87 (2 H, m), 7.10-7.26 (5 H, m), 7.30-7.41 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.72 (1 H, d, J=3.1 Hz), 8.21 (1 H, s)

融点: 152-154℃

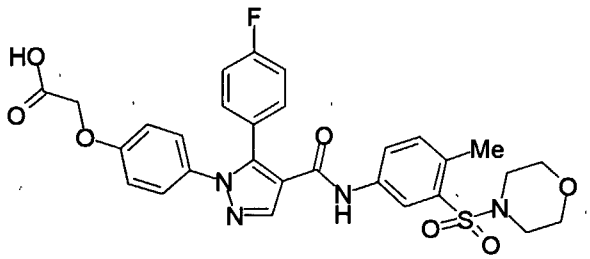
元素分析値: $C_{31}H_{31}SFN_4O_7$ として

計算値(%): C, 59.80; H, 5.02; N, 9.00.

実測値(%): C, 59.56; H, 4.99; N, 8.82.

実施例 256

{4-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸



実施例 255 で得られた{4-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.4 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 ml) 及びエタノール (20 ml) および THF (10 ml) の混合物を 50℃ で 1 時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて酢酸エチル-THF で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより{4-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸(0.36 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.62-3.72 (4 H, m), 4.58 (2 H, s), 6.80-6.88 (2 H, m), 6.99-7.08

(4 H, m), 7.24 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.38 (2 H, m), 7.99-8.07 (2 H, m), 8.38 (1 H, s), 9.69 (1 H, s)

融点: 249-250℃

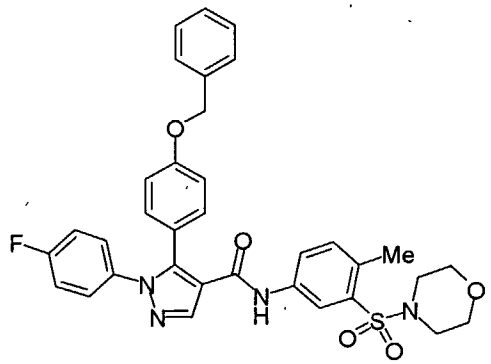
元素分析値: $C_{29}H_{27}SFN_4O_7$ として

計算値(%): C, 58.58; H, 4.58; N, 9.42.

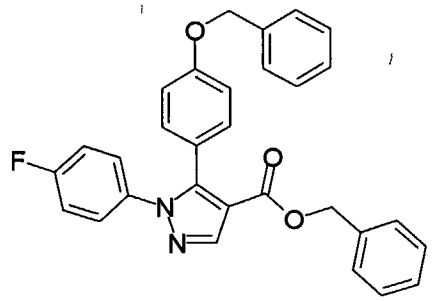
実測値(%): C, 58.32; H, 4.77; N, 9.35.

実施例 257

5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

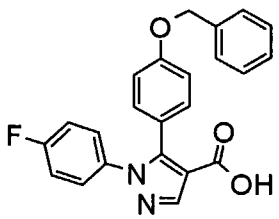


(p-メトキシベンゾイル) 酢酸エチル (10 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.58 ml) のトルエン (150 ml) 溶液を窒素雰囲気下で 13 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(150 ml) に溶解し、トリエチルアミン (7.53 ml) および p-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (7.32 g) を加えた。80℃で 3 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣

を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(4:1)〕で精製することにより1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（14 g）を茶色油状物として得た。この一部（6.7g）をジクロロメタン（50 ml）に溶解させ、-78℃で三臭化ホウ素（1M ジクロロメタン溶液、98 ml)を窒素雰囲気下で滴下し、室温で8 時間撹拌した。氷冷下で水を加え析出した結晶をろ取し、水で洗浄することにより1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(6.4 g）を得た。この一部（6.0 g）をDMF（100 ml）に溶解させてベンジルブロミド（4.79 ml）および炭酸カリウム(8.34g）を加え、55℃で13 時間撹拌した。室温で水を加え、酢酸エチルで抽出し水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(5.4 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.03 (2 H, s), 5.20 (2 H, s), 6.58-7.02(4 H, m), 7.12-7.47 (14 H, m), 8.17 (1 H, s)

(2) 5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

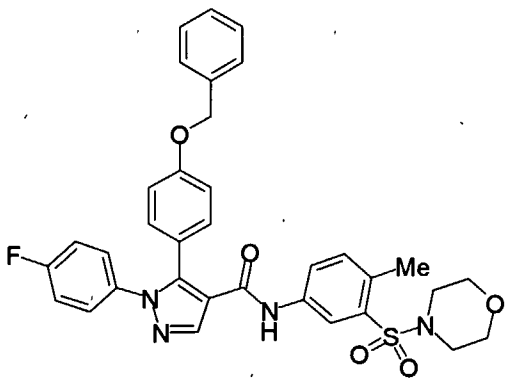


実施例257-(1) で得られた5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（5.4 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）及びエタノール（100 ml)の混合物を60℃ で2 時間撹拌した。室温に冷却し、6N 塩酸を加えて2 時間撹拌した。結晶をろ取して

(エタノール：水=2:1) で洗浄することにより、酢酸エチル-THF で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより 5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (4.24 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.06 (2 H, s), 6.89-7.03 (4 H, m), 7.12-7.25 (4 H, m), 7.30-7.43 (5 H, m), 8.21 (1 H, s)

(3) 5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



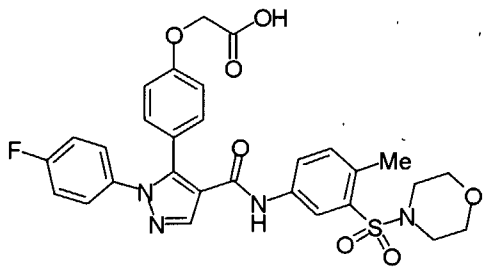
実施例 257-(2) で得られた 5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2.0 g) を THF(20 ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (0.54 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (1.39 g)、トリエチルアミン(1.44 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 13 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェ

ニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2.24 g) を白色結晶として得た。

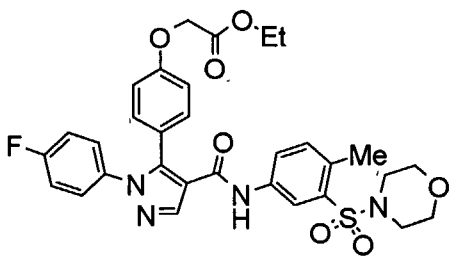
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (3 H, s), 3.10-3.18 (4 H, m), 3.65-3.72 (4 H, m), 5.14 (2 H, s), 6.96-7.60 (17 H, m), 8.28 (1 H, s)

実施例 258

{4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸



(1) {4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル

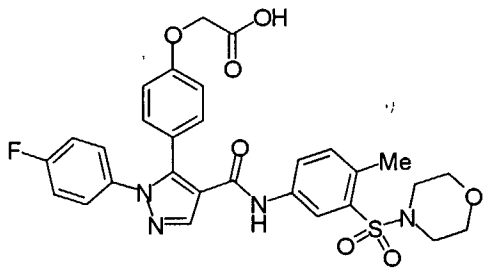


実施例 257-(3) で得られた 5-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(2.08 g) を酢酸エチル (100 ml)に懸濁させ、窒素雰囲気下で 10% Pd-C (0.2 g) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 13 時間撹拌した。反応液に THF(300 ml) および DMSO (50 ml) を加えて触媒をろ過により除去し、得られたろ液に水を加えて 30 分撹拌した。結晶をろ取し水で洗浄した。得られた結晶の一部(1.0g) を DMF (20 ml) に溶解し、ブロモ酢酸

エチル (0.23 ml)および炭酸カリウム (0.39 g) を加えて室温で7 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られ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-酢酸エチル(1:1)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、{4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.52 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, t, J=6.9 Hz), 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.67-3.80 (4 H, m), 4.28 (2 H, q, J=6.9 Hz), 4.70 (2 H, s), 6.95-7.04 (4 H, m), 7.12 (1 H, br), 7.18-7.35 (5 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.60 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.60 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.25 (1 H, s)

(2) {4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸



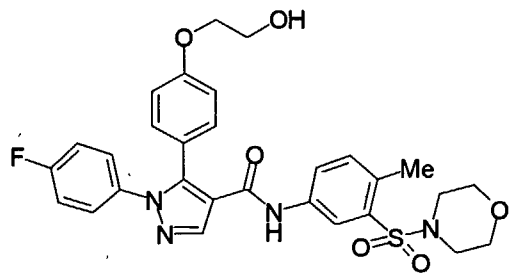
実施例258-(1) で得られた{4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.4 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 ml) 、エタノール (20 ml) およびTHF (20 ml) の混合物を室温 で2.5時間撹拌した。室温に冷却し、1N塩酸を加えて30 分撹拌後結晶をろ取し水で洗浄することにより、{4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリ

ン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸(0.24 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.08-3.20 (4 H, m), 3.62-3.80 (4 H, m), 4.63 (2 H, s), 6.92-7.02 (4 H, m), 7.15-7.30 (5 H, m), 7.73 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.87 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.32 (1 H, s), 8.51 (1 H, br)

実施例 259

1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



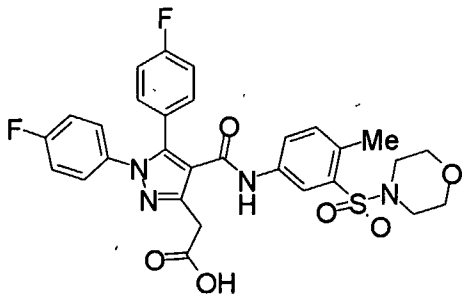
実施例 258-(1)で得られた{4-[1-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.16 g) を THF (5 ml) に溶解し、氷冷下で水素化アルミニウムリチウム (10 mg) を加えた。同温度で 30 分撹拌後、硫酸ナトリウム 10 水和物を加えて室温で 13 時間撹拌した。不溶物をろ去してろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (50:50-25:75)〕により精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.1 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.31 (1 H, t, J=6.0 Hz), 2.54 (3 H, s), 3.08-3.18 (4 H, m), 3.68-3.80 (4 H, m), 3.98-4.05 (2 H, m), 4.19 (2 H,

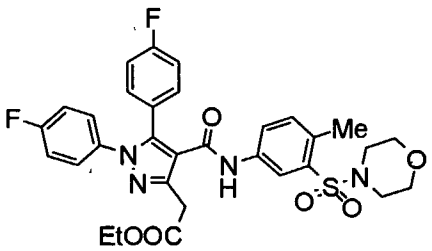
t, J=4.8Hz), 6.96-7.10 (4 H, m), 7.15 (1 H, br), 7.19-7.37 (5 H, m), 7.79 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.27 (1 H, s)

実施例260

[1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸



(1) [1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸エチル

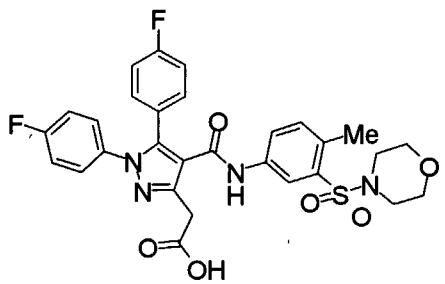


文献記載の方法 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, 947(1973)) に従い合成した3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.15 g) をTHF (3 ml) に溶解させ、DMF (10 μl) およびオキザリルクロリド (44 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.1 g)、トリエチルアミン(0.08 ml) およびTHF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(75:25-67:33)] により精製し、ヘキサンで洗浄することにより、[1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸エチル(0.12 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (3 H, t, J=7.5 Hz), 2.58 (3 H, s), 3.13-3.20 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 4.03 (2 H, s), 4.30 (2 H, q, J=7.5Hz), 6.98-7.42 (9 H, m), 7.70-7.79 (1 H, m), 7.81 (1 H, d, J=2.1 Hz), 9.10 (1 H, br)

(2) [1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸



実施例260-(1)で得られた[1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸エチル(0.11 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) 、エタノール (5 ml)およびTHF (1 ml) の混合物を室温 で4時間撹拌した。室温に冷却し、1N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、水を加えて室温で30分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより[1,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル]酢酸(0.09g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.17-3.23 (4 H, m), 3.68-3.80 (4 H, m), 4.07 (2 H, m), 6.98-7.07 (2 H, m), 7.15-7.26 (4 H, m), 7.32-7.51 (4 H, m), 7.62 (1 H, d, J=2.1 Hz)

融点: 204-206℃

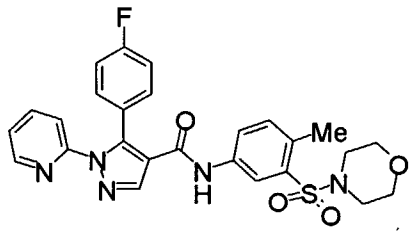
元素分析値：$C_{29}H_{26}F_2SF_2N_4O_6$ として

計算値(%)：C, 58.38; H, 4.39; N, 9.39.

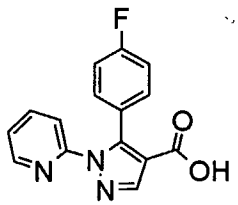
実測値(%)：C, 58.01; H, 4.32; N, 4.92.

実施例 261

5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

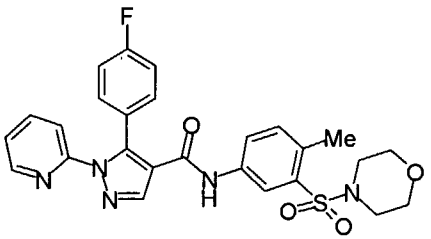


(p-フルオロベンゾイル) 酢酸メチル (5.0 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.48 ml) のトルエン (50 ml) 溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(50 ml) に溶解し、2-ヒドラジノピリジン (2.6 g) を加えた。65℃で 4 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(80:20-75:25)〕で精製した。得

られた残渣の一部（5.02 g）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（16 ml）及びエタノール（50 ml）の混合物を45℃で10時間撹拌した。室温に冷却し、2N 塩酸および水を加えて室温で30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4.21 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.97-7.05 (2 H, m), 7.20-7.32 (3 H, m), 7.35-7.40 (1 H, m), 7.69-7.80 (1 H, m), 8.23 (1 H, s), 8.30-8.35 (1 H, m)

(2) 5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例261-(1)で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.3 g）をTHF（5ml）に溶解させ、DMF（20 μl）およびオキザリルクロリド（108 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml）に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.31 g)、トリエチルアミン(0.44 ml）およびTHF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で4時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.70-3.79 (4 H, m), 7.10 (1 H, br), 7.15-7.26 (4 H, m), 7.40-7.50 (3 H, m), 7.59-7.66 (2 H, m), 7.74-7.82 (1 H, m), 8.18-8.22 (1 H, m), 8.29 (1 H, s)

融点: 208-209℃

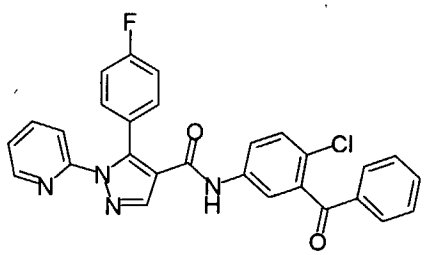
元素分析値: $C_{26}H_{24}SFN_5O_4$ として

計算値(%): C, 59.87; H, 4.64; N, 13.43.

実測値(%): C, 59.73; H, 4.74; N, 13.18.

実施例 262

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 261-(1)で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (108 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 84-(1)で得られた(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (0.31 g)、トリエチルアミン(0.44 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.45 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.10-7.26 (4 H, m), 7.28-7.35 (3 H, m), 7.39-7.50 (4 H, m), 7.55-7.64 (2 H, m), 7.42-7.82 (3 H, m), 8.18-8.22 (1 H, m), 8.26 (1 H, s), 8.29 (1 H, s)

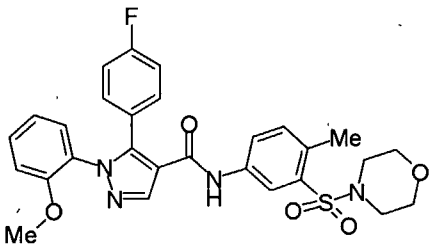
元素分析値：$C_{28}H_{18}F_3ClFN_4O_2$として

計算値(%)：C,67.68; H,3.65; N,11.27.

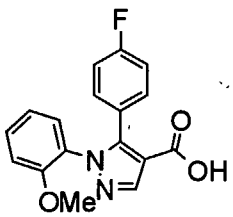
実測値(%)：C,67.49; H,3.63; N,11.19.

実施例263

5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

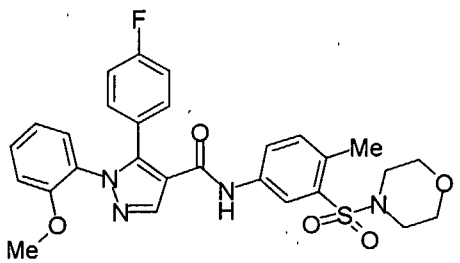


(p-フルオロベンゾイル)酢酸メチル(3.07 g)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.13 ml)のトルエン(30 ml)溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(30 ml)に溶解し、(2-メトキシフェニル)ヒドラジン(2.55 g)およびトリエチルアミン(2.24 ml)を加えた。80℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(84:16-80:20)〕で精製し、5-(4-フルオロフェニ

ル)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを得た。この一部(1.0 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) 及びエタノール (10 ml) の混合物を室温 で終夜撹拌した。室温に冷却し、2N 塩酸および水を加えて室温で 30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.62 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.54 (3 H, s), 6.82 (1 H, d, J=8.4 Hz), 6.90-7.02 (3 H, m), 7.20-7.40 (3 H, m), 8.24 (1 H, s)

(2) 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 263-(1)で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (5ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (98 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.28g)、トリエチルアミン(0.4 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.08-3.20 (4 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.68-3.78 (4 H, m), 6.84 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.90-7.10 (3 H, m), 7.11-7.40 (6 H, m), 7.58 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.71 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.25 (1 H, s)

融点: 167-170℃

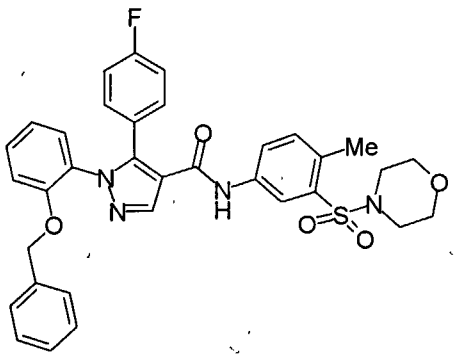
元素分析値: $C_{28}H_{27}SFN_4O_5$ として

計算値(%): C, 61.08; H, 4.94; N, 10.18.

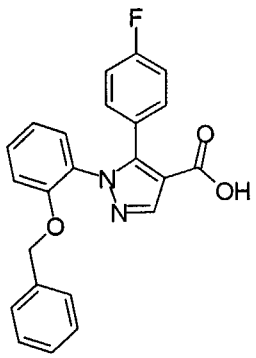
実測値(%): C, 61.17; H, 5.01; N, 10.15.

実施例 264

1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

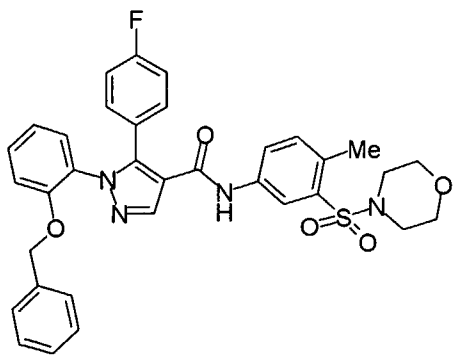


実施例 263-(1)で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.85 g) のジクロロメタン溶液に-

78℃で三臭化ホウ素(1M ジクロロメタン溶液、42 ml)を滴下し、室温で一夜撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.09 g)を得た。ろ液をジクロロメタンで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して粗5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(2.68 g)を得た。これらをDMF (35 ml) に溶解し、ベンジルブロミド (2 ml) および炭酸カリウム (4.65 g) を加えて 50 ℃で 7 時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して、黄色油状物(4.15 g) を得た。これをエタノール (50 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて 50℃ で 11 時間撹拌した。1N 塩酸を加えた後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン-ヘキサンから再結晶して1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(3.13 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.84 (2 H, s), 6.80-7.40 (13 H, m), 8.25 (1 H, s)

(2) 1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

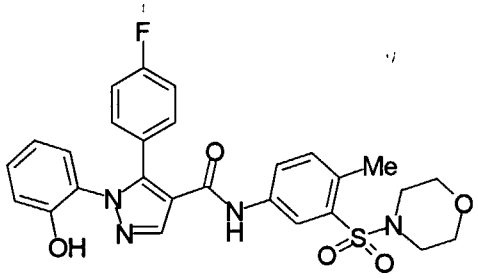


実施例 264-(1)で得られた 1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (2 g) を THF(20 ml) に溶解させ、DMF (50 μl) およびオキザリルクロリド (0.53 ml) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (1.52 g)、トリエチルアミン(2.15 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(3.18 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.68-3.80 (4 H, m), 4.88 (2 H, s), 6.84-7.70 (16 H, m), 8.27 (1 H, s)

実施例 265

5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



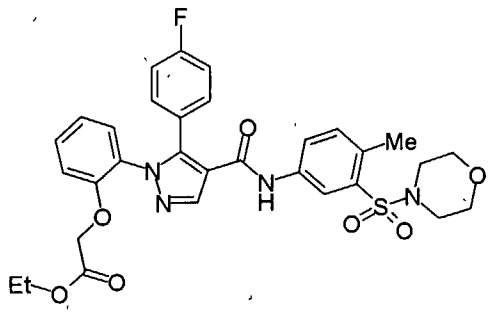
実施例 264-(2) で得られた 1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(3.0 g)を酢酸エチル (30 ml) および THF (30 ml) に懸濁させ、窒素雰囲気下で 10% Pd-C (0.3 g) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 24 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減

圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1.12 g)を灰白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (3 H, s), 1.82-1.92 (4 H, m), 2.40-2.50 (4 H, m), 5.51 (1 H, td, J=7.5, 1.5 Hz), 5.65-5.80 (4 H, m), 5.89-6.02 (2 H, m), 6.09-6.20 (2 H, m), 6.70-6.75 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.14 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 8.25 (1 H, s)

実施例 266

{2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル

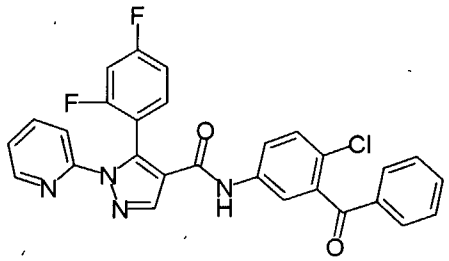


実施例 265 で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g)、ブロモ酢酸エチル (0.11 ml)、炭酸カリウム (0.17 g)およびDMF (5 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出して、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(50:50-40:60)〕で精製し、{2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.53 g) を無色非結晶性粉末として得た。

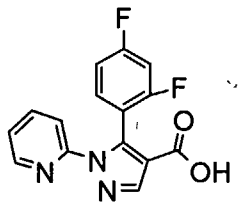
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.56 (3 H, s), 3.10-3.21 (4 H, m), 3.68-3.78 (4 H, m), 4.22 (2 H, q, J=7.2 Hz), 4.45 (2 H, s), 6.75 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97-7.12 (3 H, m), 7.20-7.40 (4 H, m), 7.42-7.58 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.71 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.25 (1 H, s)

実施例 267

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

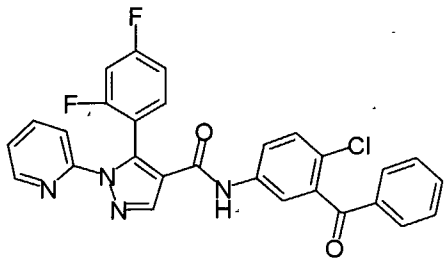


実施例 82-(1)で得られた 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸エチルをトルエン(50 ml) に溶解させた。N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.91 ml)を加え、窒素雰囲気下で 2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、2-ヒドラジノピリジン (2.39g) を加えた。70℃で 2 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(86:14-80:20)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することに

より、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(5.02 g) を茶色結晶として得た。これをエタノール (70 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えて 45℃で 4 時間撹拌した。室温に放冷後、1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた残渣をエタノール-水で再結晶することにより 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(4.35 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.72-6.83 (1 H, m), 6.84-6.94 (1 H, m), 7.17-7.26 (1 H, m), 7.28-7.39 (1 H, m), 7.60-7.70 (1 H, m), 7.75-7.83 (1 H, m), 8.16-8.22 (1 H, m), 8.24 (1 H, s)

(2) N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 267-(1) で得られた 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3 g) を THF (8ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド (126 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 84-(1) で得られた(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (0.35 g)、トリエチルアミン(0.56 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することに

より、N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.81-6.91 (1 H, m), 6.92-7.03 (1 H, m), 7.15-7.23 (1 H, m), 7.25-7.54 (7 H, m), 7.55-7.82 (1 H, m), 7.77-7.85 (4 H, m), 8.10-8.19 (1 H, m), 8.22 (1 H, s)

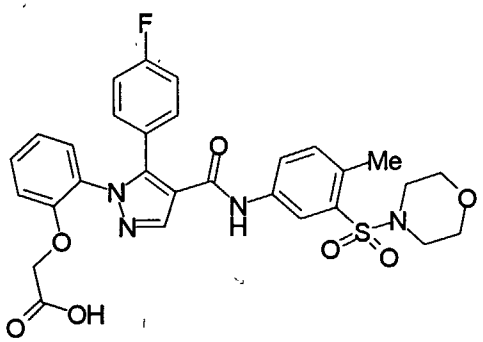
元素分析値：$C_{28}H_{17}ClF_2N_4O_2$ として

計算値(%)：C, 65.31; H, 3.33; N, 10.88.

実測値(%)：C, 65.30; H, 3.41; N, 10.58.

実施例 268

{2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸

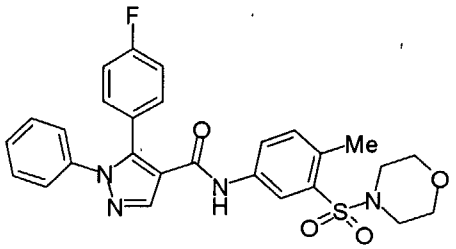


実施例 266 で得られた{2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸エチル(0.28 g) をエタノール (7 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えて室温で 4 時間撹拌した。室温に放冷後、1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して{2-[5-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェノキシ}酢酸(0.24 g) を無色非結晶性粉末として得た。

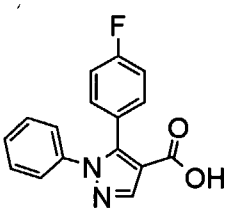
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.68-3.71 (4 H, m), 4.69 (2 H, s), 6.89-6.99 (2 H, m), 7.00-7.12 (3 H, m), 7.23-7.26 (1 H, m), 7.31-7.42 (3 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.77-7.82 (1 H, s), 8,34 ((1 H, s)

実施例 269

5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

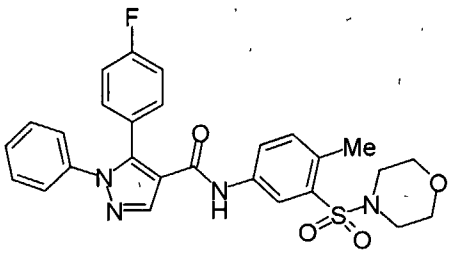


(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (0.5 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.35 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を窒素雰囲気下で7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(10 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン (0.23 ml) を加えた。60℃で 1.5 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(95:5 - 87:13)〕で精製することにより 5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.6 g) を黄色固体として得た。これをエタノール(10 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えて 60℃で終夜撹拌した。1N 塩酸を加えて室温で 30 分撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄することによ

り 5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.43 g) を淡橙色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.98-7.10 (2 H, m), 7.17-7.21 (2 H, m), 7.22-7.37 (5 H, m), 8.22 (1 H, s)

(2) 5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



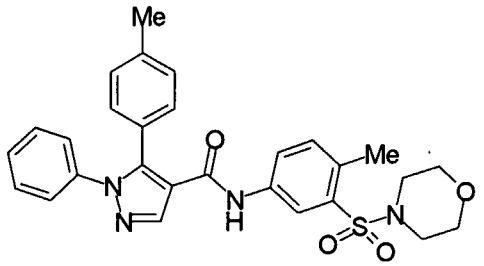
実施例 269-(1)で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (67 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.2 g)、ピリジン (0.18 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.33 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 7.10-7.42 (10 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 7.71 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.24 (1 H, s)

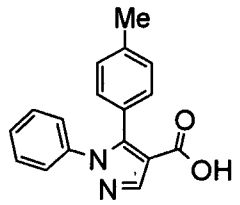
融点: 230-232℃

実施例 270

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

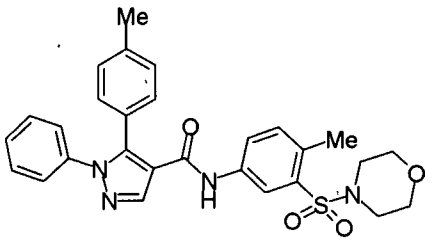


p-メチル安息香酸 (5 g)、CDI (6.55 g)の THF (50 ml) 溶液を室温で1 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム塩 (6.25 g) および塩化マグネシウム (3.5 g) を加え、70℃で1 時間撹拌した。放冷後、0℃で6N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(99:1-95:5)〕により精製し、(p-メチルベンゾイル)酢酸エチル(6.65 g) を黄色油状物として得た。この一部 (3 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.13 ml) のトルエン (40 ml) 溶液を窒素雰囲気下で7 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン(1.43 ml) を加えた。60℃で4 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(96:4-83:17)〕で精製し、5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (4.12 g) を橙色結晶として得た。これをエタノール

(50 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加えて 60℃で終夜撹拌した。1N 塩酸を加えて室温で 30 分撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄することにより 5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (3.13g) を淡橙色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.36 (3 H, s), 7.10-7.33 (9 H, m), 8.22(1 H, s)

(2) 5-(4-メチルフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



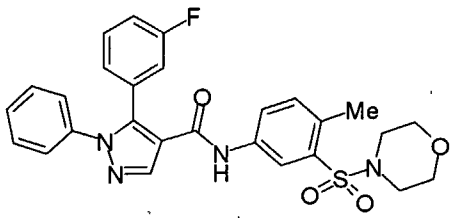
実施例 270-(1)で得られた 5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (68 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.2 g)、ピリジン (0.18 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.34g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.45 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 3.10-3.20(4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 7.13-7.38 (11 H, m), 7.48 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.56(1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 8.30 (1 H, s)

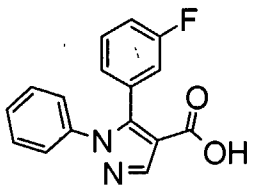
融点: 207-209℃

実施例271

5-(3-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(3-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

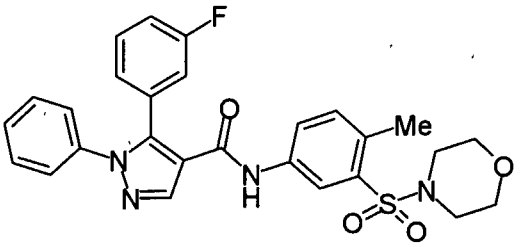


m-フルオロ安息香酸 (5.13 g)、CDI (6.53 g)のTHF (60 ml) 溶液を室温で1時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム塩 (6.23g) および塩化マグネシウム (3.49 g) を加え、70℃で2.5時間撹拌した。放冷後、0℃で6N塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(99:1-95:5)〕により精製し、(m-フルオロベンゾイル)酢酸エチル(6.28 g) を淡茶色油状物として得た。この一部 (0.5 g) とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.35 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン(0.23 ml) を加えた。70℃で3時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(87:13-80:20)〕で精製し、5-(3-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.69 g) を橙色結晶として得た。これを

エタノール(15 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて60℃で終夜撹拌した。1N 塩酸を加えて室温で30 分撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄することにより5-(3-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.55g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.00-7.35 (9 H, m), 8.24 (1 H, s)

(2) 5-(3-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



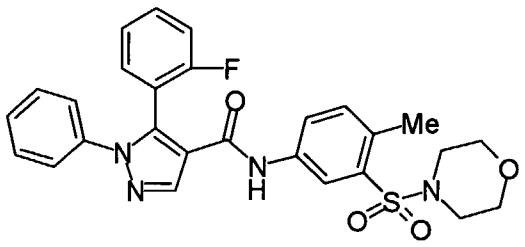
実施例271-(1)で得られた5-(3-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (67 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.2 g)、ピリジン (0.18 ml) およびTHF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(3-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.33 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.68-3.76 (4 H, m), 7.03-7.40 (10 H, m), 8.00-8.06 (2 H, m), 8.42 (1 H, s), 9.69 (1 H, s)

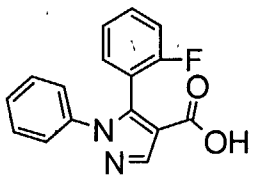
融点: 243-244℃

実施例272

5-(2-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 5-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

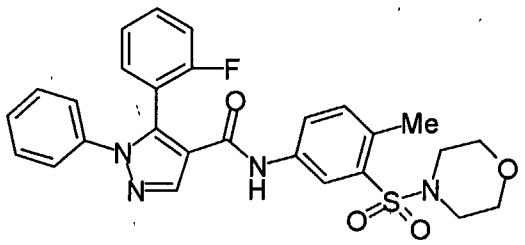


o-フルオロ安息香酸 (5.13 g)、CDI (6.53 g)の THF (60 ml) 溶液を室温で1 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム塩 (6.23g) および塩化マグネシウム (3.49 g) を加え、70℃で 2.5 時間撹拌した。放冷後、0℃で 6N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(99:1-95:5)〕により精製し、(o-フルオロベンゾイル)酢酸エチル(6.47 g) を無色油状物として得た。この一部 (0.5 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(0.35 ml) のトルエン (10 ml) 溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン(0.23 ml) を加えた。70℃で 3 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(87:13-80:20)〕で精製し、5-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.55 g) を橙色油状物として得た。これ

をエタノール(15 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて 60℃で終夜撹拌した。1N 塩酸を加えて室温で 30 分撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄することにより 5-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.43g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.01-7.44 (9 H, m), 8.25 (1 H, s)

(2) 5-(2-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



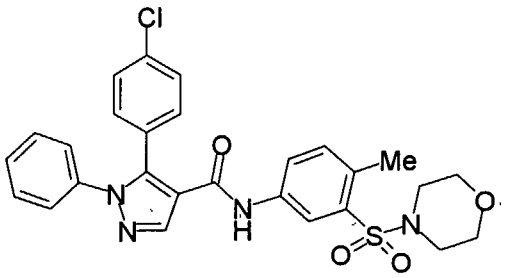
実施例 272-(1)で得られた 5-(2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (67 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.2 g)、ピリジン (0.18 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(2-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.35 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.12-3.20 (4 H, m), 3.69-3.78(4 H, m), 7.11-7.40 (9 H, m), 7.46-7.56 (1 H, m), 7.64-7.70 (2 H, m), 8.27 (1 H, s)

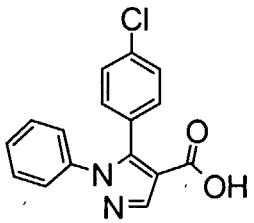
融点: 218-219℃

実施例 273

5-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



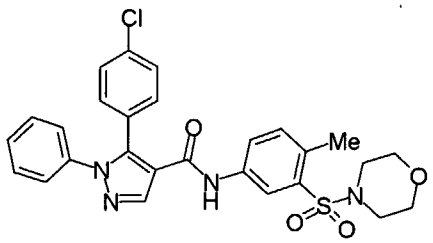
(1) 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



(p-クロロベンゾイル) 酢酸エチル (2.14 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.15 ml) のトルエン (20 ml) 溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(20 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン (0.78 ml) を加えた。65℃で 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(99:1-95:5)〕で精製することにより 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.33 g) を白色結晶として得た。これをエタノール(30 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加えて 45℃で終夜撹拌した。1N 塩酸を加えて室温で 30 分撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄することにより 5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.64 g) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.14-7.38 (9 H, m), 8.23 (1 H, s)

(2) 5-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



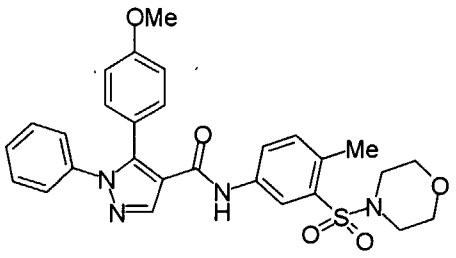
実施例273-(1)で得られた5-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (63 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.19 g)、ピリジン (0.29 ml) およびTHF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.34 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.12-3.20 (4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 7.20-7.39 (9 H, m), 7.40-7.45 (2 H, m), 7.63 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.71 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.22 (1 H, s)

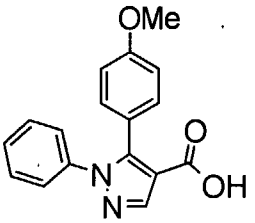
融点: 215-216℃

実施例274

5-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



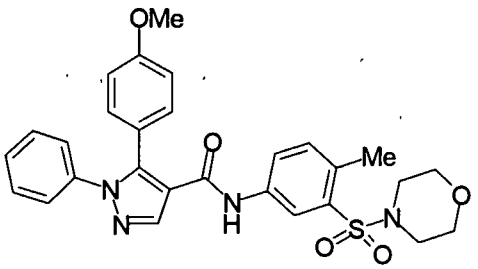
(1) 5-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



(p-メトキシベンゾイル) 酢酸エチル (3.0 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.15 ml) のトルエン (30 ml) 溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(20 ml) に溶解し、フェニルヒドラジン (1.39 ml) を加えた。65℃で 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(99:1-95:5)〕で精製することにより 5-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.2 g) を白色結晶として得た。これをエタノール(15 ml) に溶解させて 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加えた。60℃で 4 時間撹拌し、1N 塩酸を加えて室温で 1 時間撹拌した。結晶をろ取し水で洗浄することにより 5-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.66g) を淡茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.82 (3 H, s), 6.84 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.15-7.35 (7 H, m), 8.22 (1 H, s)

(2) 5-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



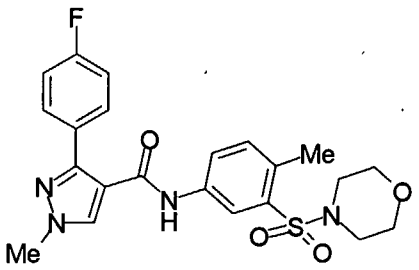
実施例 274-(1) で得られた 5-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (63 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.18 g)、ピリジン (0.17 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、5-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.3 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 3.08-3.18 (4 H, m), 3.69-3.78 (4 H, m), 3.89 (3 H, s), 6.98-7.04 (2 H, m), 7.28-7.40 (9 H, m), 7.47(1 H, d, J=1.2 Hz), 7.61 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.29 (1 H, s)

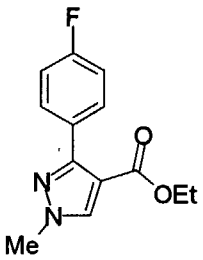
融点: 192-193℃

実施例 275

3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



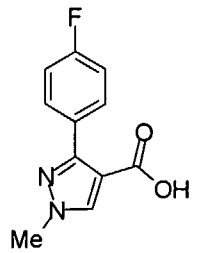
(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (1.5 g) と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.14 ml) のトルエン (15 ml) 溶液を窒素雰囲気下で一夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(15 ml) に溶解し、メチルヒドラジン (0.36 g) を加えた。1時間加熱還流後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (9:1) で展開することにより 5-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルを分別し、さらにヘキサン-酢酸エチル (4:1) で展開することにより 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.40 g) を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.94 (3 H, s), 4.23 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.05-7.15 (2 H, m), 7.70-7.80 (2 H, m), 7.94 (1 H, s)

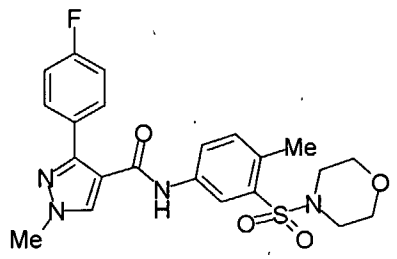
(2) 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 275-(1) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.40 g) から実施例 1-(2) と同様にして 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.27 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.96 (3 H, s), 7.05-7.15 (2 H, m), 7.75-7.85 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

(3) 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



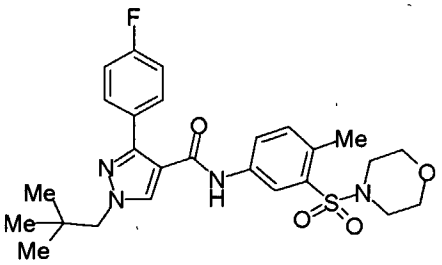
実施例 275-(2) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (103 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.26 g)、トリエチルアミン (0.19 ml) および THF (5ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホ

ニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.4 g) を白色結晶として得た。

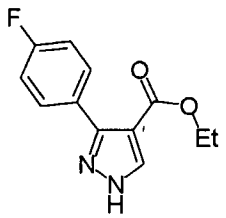
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.68-3.78 (4 H, m), 3.98 (3 H, s), 7.15-7.30 (3 H, m), 7.44 (1 H, br), 7.51 (1 H, dd, J=8.1, 2.1 Hz), 7.60-7.71 (2 H, m), 7.81 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.03 (1 H, s)

実施例 276

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

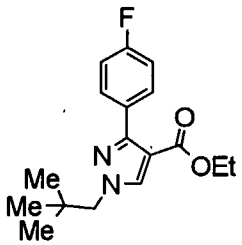


(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (1.81 ml) および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.46 ml) のトルエン (35 ml)溶液を窒素雰囲気下で 14 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (60 ml) に溶解し、ヒドラジン一水和物 (0.53 ml) を加えた。4 時間加熱還流後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル (2:1-1:1)〕で精製す

ることにより 3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.19 g) を無色プリズム晶として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.1 Hz), 7.11 (2 H, ddd, J=8.7, 6.7, 2.2 Hz) 7.63-7.73 (2 H, m), 8.05 (1 H, s) 11.47 (1 H, br)

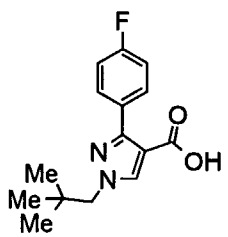
(2) 1-ネオペンチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 276-(1) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.5 g)、ネオペンチルブロミド (0.3 ml)、炭酸カリウム(0.38 g)および DMF (10 ml) の混合物を 100℃で 5 時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(98:2-95:5)〕で精製することにより、1-ネオペンチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.32 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.02 (9 H, s), 1.29 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.93 (2 H, s), 4.25 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.01-7.13 (2 H, m), 7.72-7.81 (2 H, m), 7.92 (1 H, s)

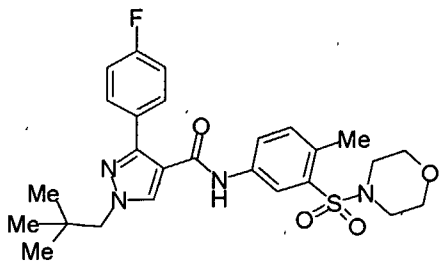
(3) 1-ネオペンチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例276-(2)で得られた1-ネオペンチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.32 g)、1N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)およびエタノール(10 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。1N塩酸および水を加えて室温で30分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより1-ネオペンチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.26 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 1.02 (9 H, s), 3.95 (2 H, s), 7.05-7.12(2 H, m), 7.73-7.82 (2 H, m), 7.99 (1 H, s)

(4) 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

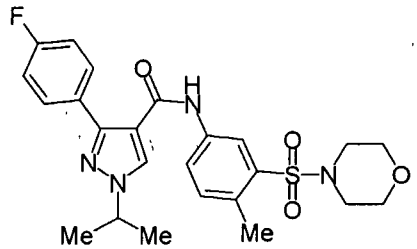


実施例276-(3)で得られた1-ネオペンチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.15 g)をTHF(3 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(62 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.146 g)、トリエチルアミン(0.15 ml)およびTHF(3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-ネオペンチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.23 g)を白色結晶として得た。

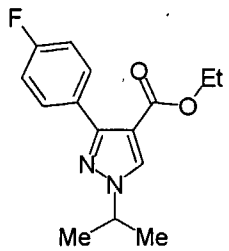
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 (9 H, s), 2.57 (3 H, s), 3.16-3.20 (4 H, m), 3.70-3.78 (4 H, m), 3.97 (3 H, s), 7.16-7.30 (3 H, m), 7.33(1 H, br), 7.42 (1 H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.61-7.70 (2 H, m), 7.83 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.01 (1 H, s).

実施例 277

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

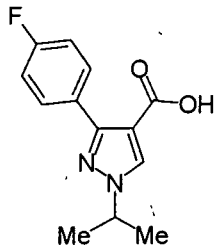


3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (500 mg)の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム(60% in oil、102 mg) を加え、30 分間室温で攪拌し、2-ヨードプロパン (0.26 ml) を加え、90℃で 16 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10%硫酸水素カリウム水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ ヘキサン=1/4 → 1/1)に付して精製して目的物を減圧濃縮後、生じた結晶をヘキサンで洗浄すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピ

ラゾール-4-カルボン酸エチル(528 mg) が白色アモルファス粉末として得られた。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.56 (6 H, d, J=6.6 Hz), 4.24 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.48-4.59 (1 H m), 7.03-7.14 (2 H, m), 7.72-7.86 (2 H, m), 8.00 (1 H, s)

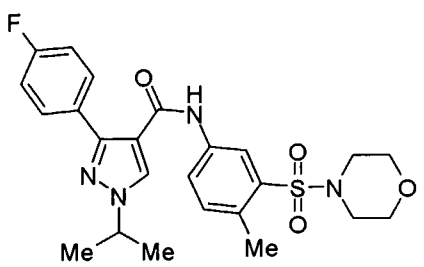
(2) 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 277-(1) で得た 3-(4-フルオロフェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (528 mg) の THF (5 ml) およびエタノール (5ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (2.6 ml) を加え、16 時間加熱還流した。冷却後、1 N塩酸 (2.6 ml) を加え濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後減圧下に濃縮した。残渣にヘキサンを加え、析出した結晶をろ取し、ヘキサンで洗浄した後、五酸化二リン上で減圧乾燥すると 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (492 mg) が白色アモルファス粉末として得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.8 Hz), 4.49-4.65(1 H, m), 7.21 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.75-7.87 (2 H, m), 8.34 (1 H, s)

(3) 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

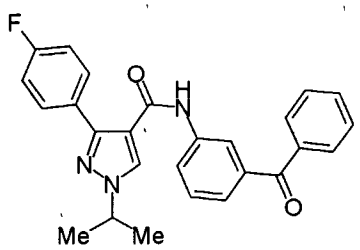


実施例 79-(3) と同様にして、実施例 277-(2) で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(70 mg)から 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(101 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 (6 H, d, J=6.6 Hz), 2.58 (3 H, s), 3.16-3.26 (4 H, m), 3.67-3.82 (4 H, m), 4.50-4.65 (1 H, m), 7.15-7.26 (2 H, m), 7.29-7.37 (1 H, m), 7.43 (1 H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 7.67 (2 H, dd, J=8.6, 5.4 Hz), 7.81 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.10 (1 H, s)

実施例 278

N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

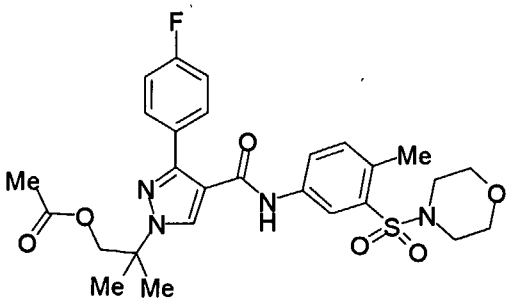


実施例 79-(3) と同様にして、実施例 277-(2) で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(70 mg) から N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (68 mg) を合成した。

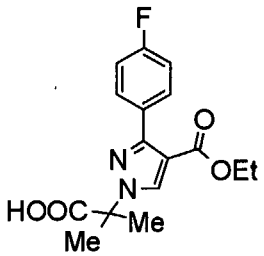
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57 (6 H, d, J=6.8 Hz), 4.47-4.64 (1 H, m), 7.13-7.24 (2 H, m), 7.33-7.54 (5 H, m), 7.56-7.73 (4 H, m), 7.75-7.84 (2 H, m), 8.10 (1 H, s)

実施例 279

酢酸 2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル



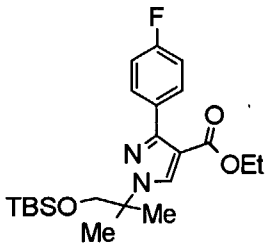
(1) 3-[4-(エトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



実施例 276-(1) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g)、2-ブロモ-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル(2.1g) およびヨウ化ナトリウム (1.4 g) の DMF (20 ml) 溶液に氷冷下で水素化ナトリウム (0.38 g) を加えた。同温度で 8 時間撹拌し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(95:5-87:13)〕で精製することにより 3-[4-(エトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 tert-ブチル(2.4 g) を無色油状物として得た。これを TFA (5 ml) に溶解させて室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られ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-酢酸エチル(75:25-20:80)〕で精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行うことにより、3-[4-(エトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(1.56 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.92 (6 H, s), 4.25 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.03-7.12 (2 H, m), 7.72-7.80 (2 H, m), 8.16 (1 H, s)

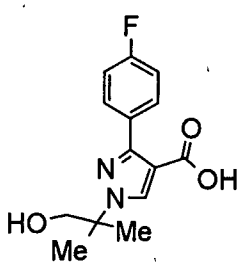
(2) 1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 279-(1) で得られた 3-[4-(エトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 (1.4g) を THF (15 ml) に溶解し、氷冷下で N-メチルモルホリン (0.58 ml) およびクロロ炭酸エチル (0.5 ml) を加えた。同温度で 1 時間撹拌後、-10℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(0.5 g) を加えた後、メタノール (10 ml)を滴下した。同温度で 2 時間撹拌後、1N 塩酸を加えて 30 分撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(75:25-70:30)〕で精製し、3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.26 g) を無色油状物として得た。この油状物の一部 (1.23 g)、tert-ブチルジメチルクロロシラン (0.62 g) 、イミダゾール(0.28 g) および DMF (10 ml) の混合物を室温で 20 時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(86:14-80:20)〕で精製し、1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.32 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.07 (3 H, s), 0.80-0.85 (9 H, m), 1.28 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.61 (6 H, s), 3.74 (2 H, s), 4.24 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.04-7.12 (2 H, m), 7.74-7.81 (2 H, m), 8.11 (1 H, s)

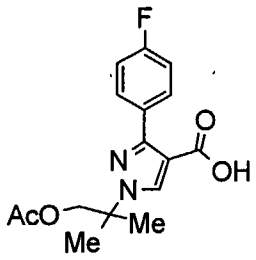
(3) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例279-(2)で得られた1-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.3 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) およびエタノール (15 ml) の混合物を室温で終夜撹拌した。2N 水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を追加して50℃で7 時間撹拌した。室温で1N 塩酸および水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた残渣をアセトニトリル(30 ml) に溶解した。氷冷下で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (0.39 ml) を加えて室温で終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行うことにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.79 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 (6 H, s), 3.86 (2 H, s), 7.01-7.15(2 H, m), 7.75-7.82 (2 H, m), 8.18 (1 H, s)

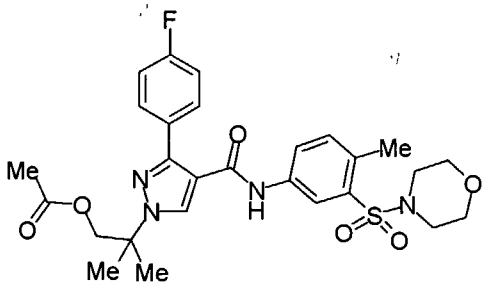
(4) 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 279-(3) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.75g) を THF (10 ml) に溶解させて、室温でピリジン (1.84 ml) 、塩化アセチル (0.77 ml) を加えた。同温度で 2 時間撹拌後、水 (5ml) を加えて終夜撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより、1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.79 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 (6 H, s), 2.03 (3 H, s), 4.38 (2 H, s), 7.02-7.14 (2 H, m), 7.77-7.82 (2 H, m), 8.16 (1 H, s)

(5) 酢酸 2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル



実施例 279-(4)で得られた 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.3g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (106 μl) を室温で滴下した。同温度で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イ

ルスルホニル)アニリン (0.25 g)、トリエチルアミン(0.26 ml) およびTHF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、酢酸 2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル(0.52 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 (6 H, s), 2.04 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.10-3.23 (4 H, m), 4.38 (2 H, s), 7.15-7.26 (3 H, m), 7.29 (1 H, br), 7.39 (1 H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.60-7.70 (2 H, m), 7.83 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.18 (1 H, s)

融点: 149-150℃

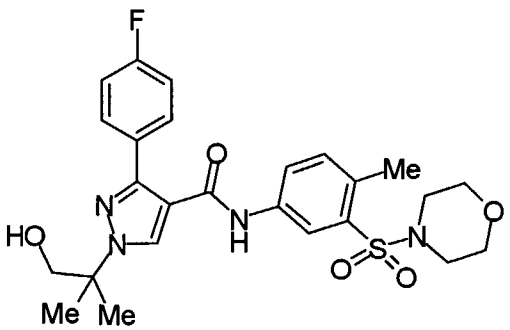
元素分析値 : $C_{27}H_{31}SFN_4O_6 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%) : C, 57.13; H, 5.68; N, 9.87.

実測値(%) : C, 56.97; H, 5.52; N, 9.73.

実施例 280

3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 279-(5) で得られた酢酸 2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラ

ゾール-1-イル]-2-メチルプロピル(0.25 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) およびエタノール (7 ml) の混合物を室温で3 時間撹拌した。1N 塩酸を加えて30 分撹拌した後、結晶をろ取し水で洗浄することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.79 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 (6 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.10-3.20(4 H, m), 3.34 (1 H, br), 3.70-3.80 (4 H, m), 3.86 (2 H, br), 7.18-7.30 (3 H, m), 7.29 (1 H, br), 7.34 (1 H, br), 7.44 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.61-7.70 (2 H, m), 7.83 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.19 (1 H, s)

融点: 220-222℃

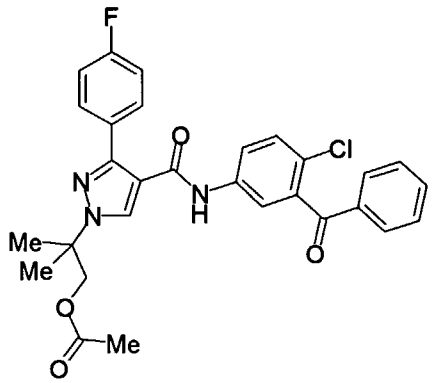
元素分析値: $C_{25}H_{29}SFN_4O_5$ として

計算値(%) : C,58.13; H,5.66; N,10.85.

実測値(%) : C,57.90; H,5.58; N,10.79.

実施例 281

酢酸 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル



実施例 279-(4) で得られた 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.3 g) を THF (5 ml)

に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (89 μl) を室温で滴下した。同温度で2時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例84-(1)で得られた(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (0.23g)、トリエチルアミン(0.39 ml) およびTHF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、酢酸2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル(0.36 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 (6 H, s), 2.03 (3 H, s), 4.37 (2 H, s), 7.15-7.26 (3 H, m), 7.27-7.40 (4 H, m), 7.41-7.50 (2 H, m), 7.58-7.69 (3 H, m), 7.78-7.84 (2 H, m), 8.17 (1 H, s)

融点: 132-134℃

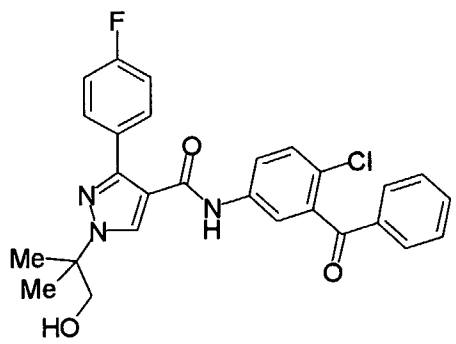
元素分析値：$C_{29}H_{25}ClFN_3O_4$ として

計算値(%) : C, 65.23; H, 4.72; N, 7.87.

実測値(%) : C, 65.98; H, 4.74; N, 7.81.

実施例282

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 281 で得られた酢酸 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル(0.25 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) およびエタノール (7 ml) の混合物を室温で 3 時間撹拌した。1N 塩酸を加えて 30 分撹拌した後、結晶をろ取し水で洗浄することにより、N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.79 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 (6 H, s), 3.32 (1 H, t, J=6.6 Hz), 3.85 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.15-7.23 (2 H, m), 7.30-7.52 (6 H, m), 7.58-7.69 (3 H, m), 7.78-7.84 (2 H, m), 8.17 (1 H, s)

融点: 233-235℃

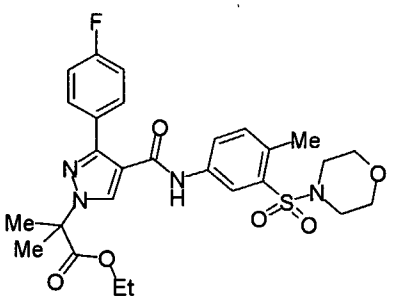
元素分析値 : $C_{27}H_{23}ClFN_3O_3 \cdot 0.1H_2O$ として

計算値(%) : C, 65.92; H, 4.71; N, 8.54.

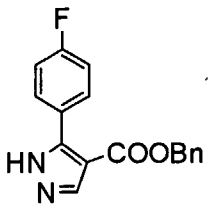
実測値(%) : C, 65.68; H, 4.74; N, 8.51.

実施例 283

2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル

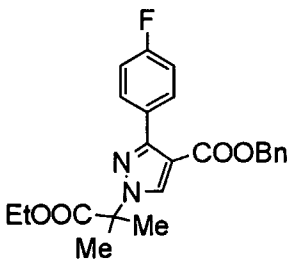


(1) 5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル



実施例154-(1)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル(11.3 g)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(6.06 ml)のトルエン(100 ml)溶液を窒素雰囲気下で終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(70 ml)に溶解し、ヒドラジン一水和物(2.01 ml)を加えた。65℃で1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより残渣をトルエン(200 ml)に溶解させた。p-トルエンスルホン酸(1.19 g)を加え、80℃で1時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(8.86 g)を白色結晶として得た。

(2) 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

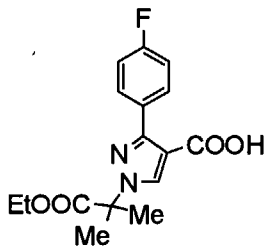


実施例283-(1)で得られた5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.0 g)をDMF(30 ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(445 mg)を加えた。同温度で30分撹拌し、2-ブロモ-2-メチルプロパン酸エチル(1.63 ml)およびヨウ化ナトリウム(1.67 g)を加えた。室温で4日

間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られ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-酢酸エチル(88:12-85:15)〕で精製し、1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.37 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.88 (6 H, s), 4.18 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.24 (2 H, s), 7.00-7.08 (2 H, m), 7.27-7.40 (5 H, m), 7.70-7.80 (2 H, m), 8.15 (1 H, s)

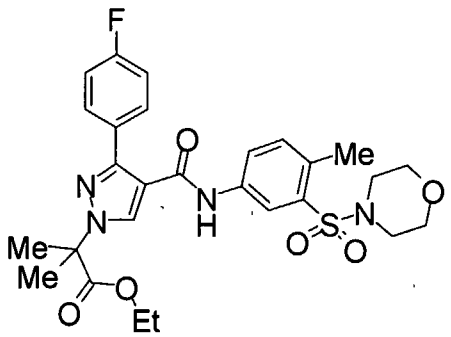
(3) 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例283-(2)で得られた1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.13 g) を酢酸エチル (30 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で 10% Pd-C (300 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で3 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄して1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.21 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3 H, t, J=6.9 Hz), 1.90 (6 H, s), 4.20 (2 H, q, J=6.9 Hz), 7.02-7.13 (2 H, m), 7.75-7.83 (2 H, m), 8.23 (1 H, s)

(4) 2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル

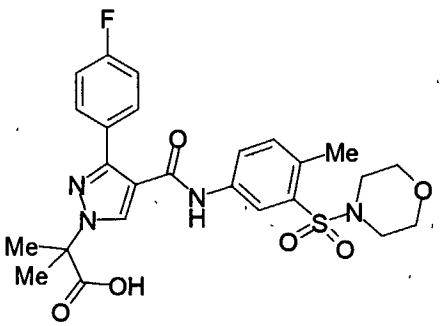


実施例 283-(3)で得られた 1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.5 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (177 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.42 g)、トリエチルアミン(0.44 ml) および THF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(0.77 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.91 (6 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.12-3.21 (4 H, m), 3.68-3.80 (4 H, m), 4.21 (2 H, q, J=7.2Hz), 7.15-7.28 (3 H, m), 7.33 (1 H, br), 7.43 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.62-7.72 (2 H, m), 7.82 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.23 (1 H, s)

実施例 284

2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸

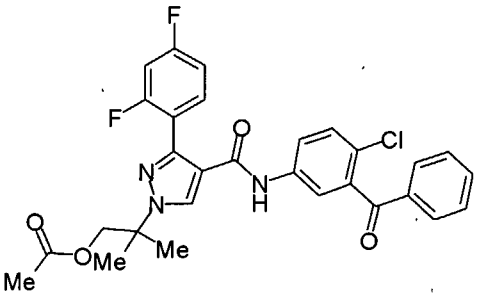


実施例283-(4)で得られた2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(0.5 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)およびエタノール(10 ml)の混合物を室温で終夜撹拌した。1N 塩酸を加えて30分撹拌した後、結晶をろ取し水で洗浄することにより、2-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(0.42g)を白色結晶として得た。

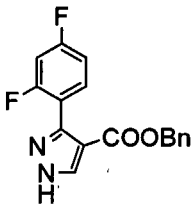
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.94 (6 H, s), 2.58 (3 H, s), 3.14-3.20(4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 7.16-7.30 (3 H, m), 7.38-7.46 (2 H, m), 7.64-7.72(2 H, m), 7.83 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.31 (1 H, s)

実施例285

酢酸2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル



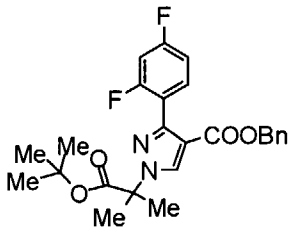
(1) 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル



2, 4-ジフルオロ安息香酸 (3 g)、CDI (3.69 g)の THF (30 ml) 溶液を室温で30分撹拌した。実施例154-(1)で得られたマロン酸モノベンジルカリウム塩(4.85 g) および塩化マグネシウム (1.99 g) を加え、加熱還流下で13 時間撹拌した。放冷後、6N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(95:5-90:10)〕により精製し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパン酸ベンジル (4.77 g) を無色油状物として得た。この油状物および N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.4 ml) のトルエン (50 ml) 溶液を窒素雰囲気下で7時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、ヒドラジン一水和物(0.8 ml) を加えた。80℃で1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(4.1 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.22 (2 H, s), 6.77-6.95 (2 H, m), 7.20-7.40 (5 H, m), 7.50-7.61 (1 H, m), 8.15 (1 H, s)

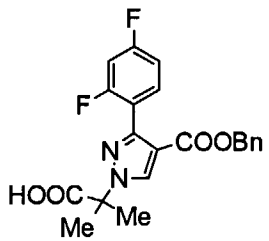
(2) 1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル



実施例285-(1)で得られた3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.0 g)をDMF(25 ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(0.42 g)を加え30分撹拌した。同温度で2-ブロモ-2-メチルプロパン酸tert-ブチル(2.34 g)を加えた。室温で24時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(85:15-80:20)〕で精製し、1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.93 g)を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (9 H, s), 1.84 (6 H, s), 5.18 (2 H, s), 6.75 (1 H, td, J=9.6, 2.4 Hz), 6.80-6.91 (1 H, m), 7.19-7.46 (6 H, m), 8.15 (1 H, s)

(3) 2-[4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸

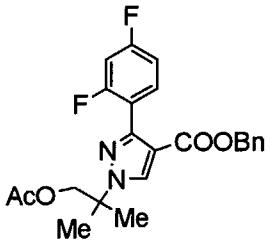


実施例285-(2)で得られた1-(2-tert-ブトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(3.56 g)をTFA(25 ml)に溶解させて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧

濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、2-[4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(2.5 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.91 (6 H, s), 5.18 (2 H, s), 6.70-6.81 (1 H, m), 6.82-6.91 (1 H, m), 7.18-7.50 (6 H, m), 8.19 (1 H, s)

(4) 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

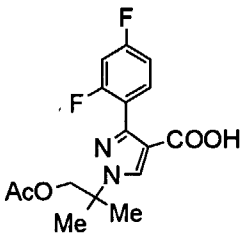


実施例285-(3) で得られた2-[4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(2.45 g) をTHF (25 ml) に溶解させ、氷冷下でN-メチルモルホリン (0.81 ml)およびクロロ炭酸エチル (0.7 ml) を加えた。同温度で1時間撹拌後、水素化ホウ素ナトリウム (0.69 g) を加えた。10℃以下でメタノール (10 ml) を徐々に滴下した。同温度で2.時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(75:25-40:60)〕により精製し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(2.08 g) を無色油状物として得た。これをTHF (25 ml) に溶解し氷冷下でピリジン (3.67 ml) および塩化アセチル (1.53 ml) を加えた。室温で2日間撹拌し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(87:13-83:17)〕で精製し、1-[2-(アセチルオキシ)-

1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.93 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (6 H, s), 2.02 (3 H, s), 4.35 (2 H, s), 5.18 (2 H, s), 6.68-6.80 (1 H, m), 6.82-6.93 (1 H, m), 7.18-7.34 (5 H, m), 7.35-7.47 (1 H, m), 8.10 (1 H, s)

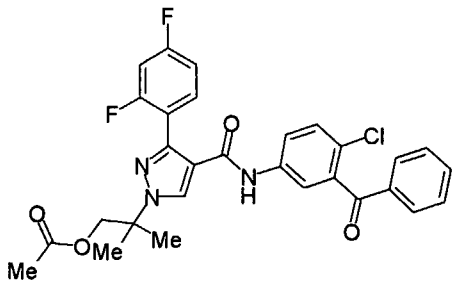
(5) 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 285-(4) で得られた 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.93 g) を酢酸エチル (20 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で 10% Pd-C (200 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 2 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.31 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.66 (6 H, s), 2.03 (3 H, s), 4.36 (2 H, s), 6.79-6.96 (2 H, m), 7.40-7.51 (1 H, m), 8.14 (1 H, s)

(6) 酢酸 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル



実施例 285-(5) で得られた 1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.5 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (140 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF(5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 84-(1) で得られた(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (0.39g)、トリエチルアミン(0.62 ml) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(67:33-55:45)〕で精製し、酢酸 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル(0.8 g) を淡茶色非結晶性粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67 (6 H, s), 2.03 (3 H, s), 4.36 (2 H, s), 6.89-7.06 (2 H, m), 7.27 (1 H, br), 7.32 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.40-7.49 (3 H, m), 7.50-7.62 (2 H, m), 7.76-7.83 (2 H, m), 8.15(1 H, s)

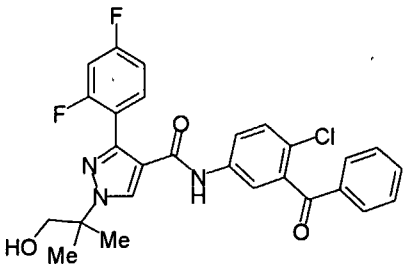
元素分析値：$C_{29}H_{24}ClF_2N_3O_4$ として

計算値(%)：C,63.10; H,4.38; N,7.61.

実測値(%)：C,62.71; H,4.35; N,7.48.

実施例 286

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 285-(6) で得られた酢酸 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロピル(0.61 g) 、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温 で2 時間撹拌した。反応液に1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.5 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 (6 H, s), 3.19 (1 H, br), 3.84 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.88-7.06 (2 H, m), 7.26-7.39 (3 H, m), 7.40-7.63 (5 H, m), 7.77-7.84(2 H, m), 8.14 (1 H, s)

融点：181-182℃

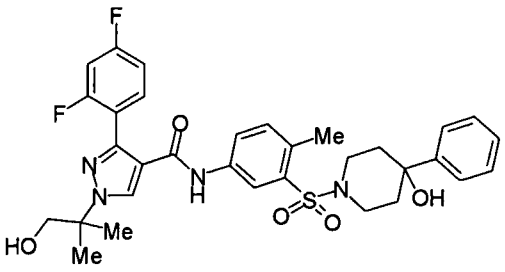
元素分析値：$C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_3$ として

計算値(%)：C,63.59; H,4.35; N,8.24.

実測値(%)：C,63.43; H,4.37; N,8.04.

実施例 287

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例285-(5)で得られた1-[2-(アセチルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.2 g)をTHF(4 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(56 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(4 ml)に溶解した。この溶液を実施例107-(2)で得られた1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]-4-フェニルピペリジン-4-オール(0.24 g)、トリエチルアミン(0.25 ml)およびTHF(4 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で終夜撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml)、エタノール(10ml)、THF(10 ml)に溶解させ、室温で2時間撹拌した。1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.32 g)を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 (6 H, s), 1.77-1.90 (2 H, m), 2.00-2.20 (1 H, m), 2.59 (3 H, s), 3.09-3.21 (3 H, m), 3.60-3.71 (2 H, m), 3.82(2 H, s), 6.82-7.00 (3 H, m), 7.18-7.40 (4 H, m), 7.41-7.50 (2 H, m), 7.51-7.60(1 H, m), 7.82 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.97-8.02 (1 H, m), 8.36 (1 H, s), 8.82 (1 H, br)

融点：205-207℃

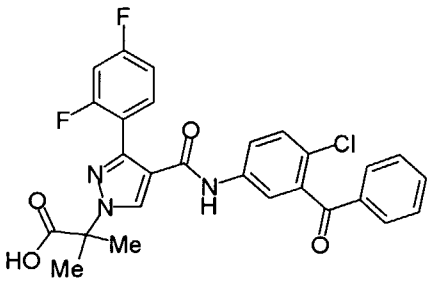
元素分析値：$C_{32}H_{34}SF_2N_4O_5$として

計算値(%)：C,61.52; H,5.49; N,8.97.

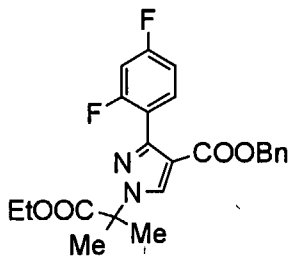
実測値(%)：C,61.30; H,5.55; N,8.74.

実施例288

2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



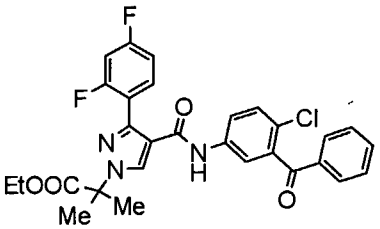
(1) 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル



実施例285-(1)で得られた3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.0 g)をDMF(10 ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(0.15 g)を加え30分撹拌した。同温度で2-ブロモ-2-メチルプロパン酸エチル(0.54 ml)を加えた。室温で24時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(90:10-75:25)〕で精製し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.07 g)を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.89 (6 H, s), 4.17 (2 H, q, J=7.2 Hz), 5.18 (2 H, s), 6.70-6.80 (1 H, m), 6.81-6.92 (1 H, m), 7.19-7.46 (6 H, m), 8.16 (1 H, s)

(2) 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル



実施例 288-(1) で得られた 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル(1.07 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下で 10% Pd-C (100 mg) を加えた。水素ガスを導入後、室温で 5 時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.71 g) を白色結晶として得た。この結晶の一部 (0.7 g) を THF (10 ml) に溶解させ、DMF (30 μl) およびオキザリルクロリド(196 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (10 ml) に溶解した。この溶液を実施例 84-(1)で得られた(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン(0.55 g)、トリエチルアミン (0.87 ml) および THF (10 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(90:10-75:25)〕で精製して 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾー

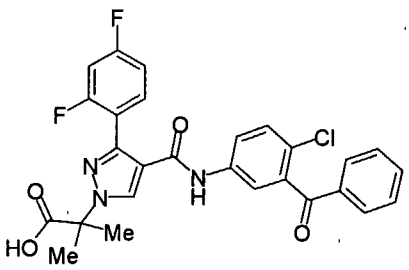
ル-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル(0.92 g) を淡茶色非結晶性粉末として得た。

元素分析値：$C_{27}H_{20}ClF_2N_3O_4$ として

計算値(%)：C, 63.10; H, 4.28; N, 7.61.

実測値(%)：C, 63.06; H, 4.40; N, 7.53.

(3) 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸



実施例 288-(2)で得られた 2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸エチル、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を室温 で2 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸を加えることによって析出した結晶をろ取し、水で洗浄することにより、2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 (0.66g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.91 (6 H, s), 6.80-7.00 (2 H, m), 7.34 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.46 (2 H, t, J=7.5 Hz), 7.53-7.63(3 H, m), 7.77-7.87 (3 H, m), 8.38 (1 H, s), 9.20 (1 H, br)

融点：207-208℃

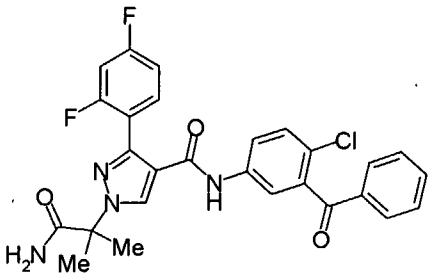
元素分析値：$C_{27}H_{30}ClF_2N_3O_4$ として

計算値(%)：C, 61.90; H, 3.85; N, 8.02.

実測値(%)：C, 61.91; H, 3.96; N, 7.96.

実施例 289

1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例288-(3)で得られた2-[4-{[(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸(0.5 g)、WSC (0.24 g)およびHOBtアンモニウム塩 (0.19 g)のDMF (5 ml)溶液を室温で終夜撹拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、1-(2-アミノ-1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.48 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$+DMSO-d_6) δ ppm 1.92 (6 H, s), 5.91(1 H, br), 6.46 (1 H, br), 6.83-7.00 (2 H, m), 7.36 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.47 (2 H, t, J=7.5 Hz), 7.50-7.64 (3 H, m), 7.78-7.90 (3 H, m), 8.49 (1 H, s), 9.25 (1 H, br)

融点：219-222℃

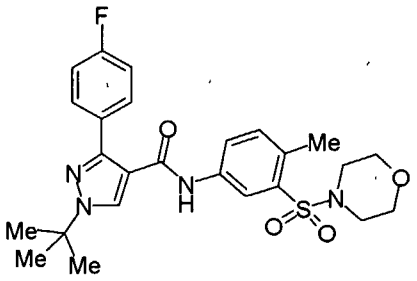
元素分析値：$C_{27}H_{21}ClF_2N_4O_3$として

計算値(%)：C,62.01; H,4.05; N,10.71.

実測値(%)：C,62.06; H,4.08; N,10.67.

実施例290

1-tert-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



WO 2004/043951 記載の方法で合成した1-tert-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.15 g) をTHF(10 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (58 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.16 g)、トリエチルアミン(0.24 ml) およびTHF (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、1-tert-ブチル-3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.23 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (9 H, s), 2.57 (3 H, s), 3.12-3.20 (4 H, m), 3.68-3.79 (4 H, m), 7.17-7.28 (3 H, m), 7.29 (1 H, br), 7.41 (1 H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.63-7.71 (2 H, m), 7.82 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.17(1 H, br)

融点：209-211℃

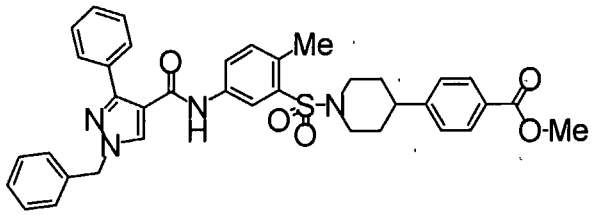
元素分析値：$C_{25}H_{29}SFN_4O_4$ として

計算値(%)：C, 59.98; H, 5.84; N, 11.19.

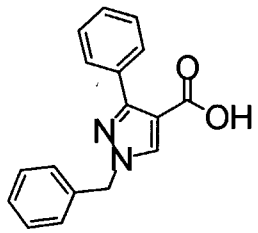
実測値(%)：C, 59.82; H, 5.87; N, 11.07.

実施例291

4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



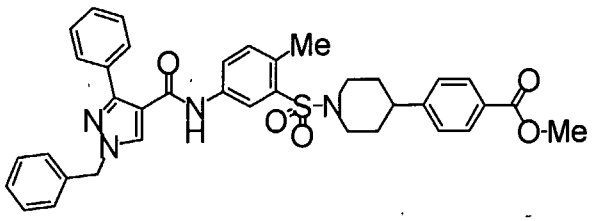
(1) 1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 170-(1) で得た 1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (815.0 mg) のエタノール (30 ml) およびテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) および 1N 水酸化リチウム水溶液 (2 ml)を加え、8 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(667.2 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.34 (2 H, s), 7.30-7.44 (8 H, m), 7.75-7.80 (2 H, m), 7.95 (1 H, s)

(2) 4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



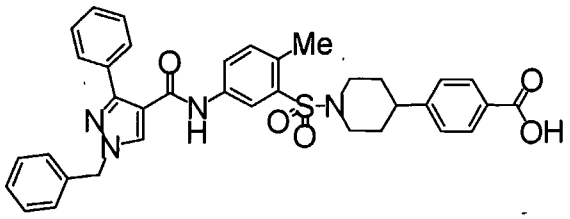
実施例 291-(1) で得た 1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (71.8 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.02ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.225 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶かし、実施例 135-(2) で得られた 4-{1-[(5-アミノ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(100.0 mg) およびトリエチルアミン (0.280 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を n-ヘキサン中で結晶化させ、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(134.8 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.78-1.93 (4 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.60-2.71 (1 H, m), 2.78 (2 H, td, J=12.1, 2.6 Hz), 3.85-3.94 (2 H, m), 3.91(3 H, s), 5.36 (2 H, s), 7.18-7.25 (2 H, m), 7.27-7.43 (8 H, m), 7.51-7.56 (3 H, m), 7.64-7.70 (2 H, m), 7.78 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.02(1 H, s)

融点: 92.1-96.6℃

実施例 292

4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



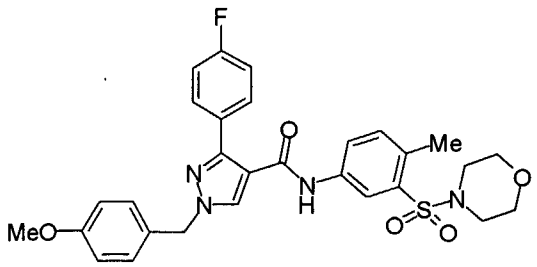
実施例 291－(2) で得た 4-{1-[(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(99.6 mg) のエタノール (5 ml) およびテトラヒドロフラン (5 ml)溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.46 ml) および 1N 水酸化リチウム水溶液(0.154 ml)を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、1N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムーメタノールーn-ヘキサン(10:1:30)で再結晶し、4-{1-[(5-{[(1-ベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]スルホニル}ピペリジン-4-イル}安息香酸(80.0 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.57-1.71 (2 H, m), 1.85 (2 H, d, J=11.5 Hz), 2.54 (3 H, s), 2.62-2.77 (4 H, m), 3.73 (2 H, d, J=11.7 Hz), 5.43 (2 H, s), 7.29-7.43 (11 H, m), 7.71 (2 H, dd, J=7.8, 1.6 Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1 H, dd, J=8.2, 2.1 Hz), 8.16 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.48 (1 H, s), 10.29 (1 H, s)

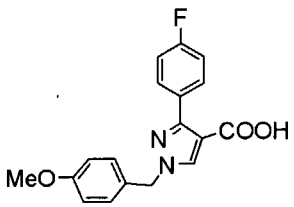
融点: 240.9-242.1℃

実施例 293

3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



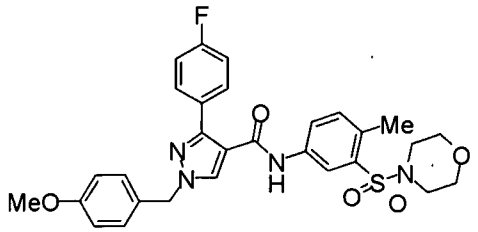
(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例276-(1)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(3.24 g)、p-メトキシベンジルブロミド(1.97 ml)、水素化ナトリウム(0.6 g)およびDMF(50 ml)の混合物を0℃で2時間撹拌した。室温で水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(98:2-95:5)〕で精製することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(4.16g)を無色油状物として得た。これをエタノール(50 ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加えて室温で終夜撹拌した。更に65℃で5時間撹拌後、室温で6N塩酸を加えて30分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.64 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz、$CDCl_3$) δ ppm 3.82 (3 H, s), 5.25 (2 H, s), 6.86-6.92(2 H, m), 7.00-7.10 (2 H, m), 7.25-7.32 (2 H, m), 7.79-7.88 (3 H, m)

(2) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

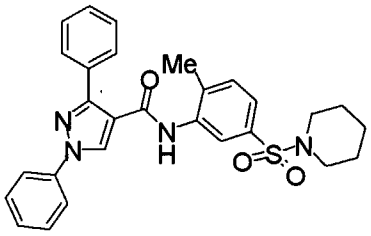


実施例293-(1)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.5 g)をTHF(30ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.73 ml)を室温で滴下した。同温度で1.5時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml)に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(2.26 g)、トリエチルアミン(1.96 ml)およびTHF(10 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メトキシベンジル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(4.37 g)を白色結晶として得た。

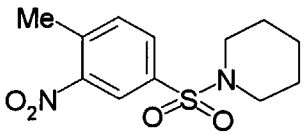
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.10-3.20 (4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 3.82 (3 H, s), 5.28 (2 H, s), 6.88-6.95 (2 H, m), 7.15-7.35(6 H, m), 7.41 (1 H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.62-7.71 (2 H, m), 7.79 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.92 (1 H, s)

実施例294

N-[2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



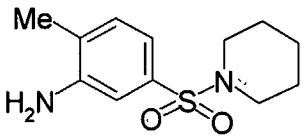
(1) 1-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン



4-メチル-3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (4.95 g) とピペリジン (4.5 ml)から実施例 1-(3)と同様にして 1-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン(5.42 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.50 (2 H, m), 1.62-1.69 (4 H, m), 2.66 (3 H, s), 3.01-3.05 (4 H, m), 7.52 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.85 (1 H, dd, J=2.0 Hz, 7.8 Hz), 8.31 (1 H, d, J=2.0 Hz)

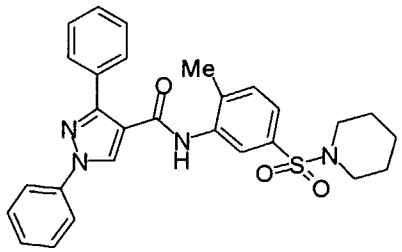
(2) 2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン



実施例 294-(1)で得られた 1-[(4-メチル-3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン (5.00 g) から実施例 1-(4)と同様にして 2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(4.26 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.48 (2 H, m), 1.58-1.68 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.96-3.02 (4 H, m), 3.82 (2 H, br), 7.00-7.08 (2 H, m), 7.17 (1 H, d, J=7.8 Hz)

(3) N-[2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

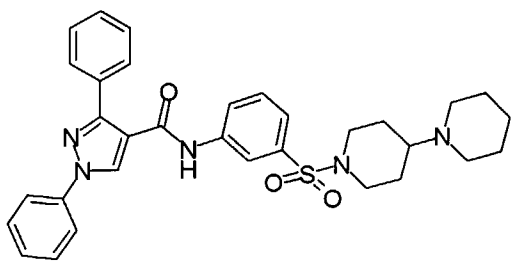


1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（ケミッシェ　ベリヒテ(Chemische Berichte)、116巻、3062－3070頁、1983年)(0.15g)と実施例294-(2)で得られた2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(0.15 g) から実施例1-(5)と同様にしてN-[2-メチル-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.23 g) を白色固体として得た。

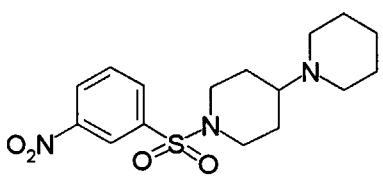
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.44 (2 H, m), 1.58-1.72 (4 H, m), 1.62 (3 H, s), 3.03-3.07 (4 H, m), 7.18 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.35-7.42 (3 H, m), 7.48-7.62 (5 H, m), 7.70-7.82 (4 H, m), 8.58 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.68 (1 H, s)

実施例295

N-[3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



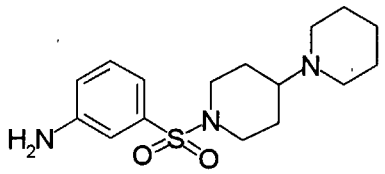
(1) 1'-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4'-ビピペリジン



3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (5.00 g) と 1,4'-ビピペリジン (4.18 g)から実施例 1-(3)と同様にして 1'-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4'-ビピペリジン(6.4 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36-1.48 (2 H, m), 1.50-1.75 (6 H, m), 1.80-1.92 (2 H, m), 2.15-2.48 (7 H, m), 3.88-3.94 (2 H, m), 7.75 (1 H, t, J=8.0 Hz), 8.06-8.09 (1 H, m), 8.40-8.45 (1 H, m), 8.57-8.60 (1 H, m)

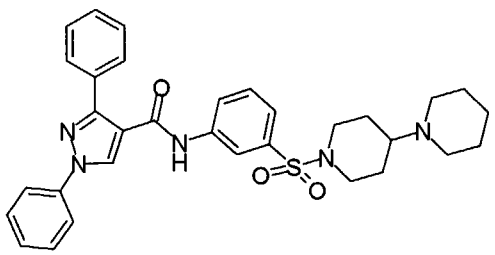
(2) 3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)アニリン



実施例 295-(1)で得られた 1'-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]-1,4'-ビピペリジン (6.0 g) から実施例 1-(4)と同様にして 3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)アニリン(1.6 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.48 (2 H, m), 1.50-1.72 (6 H, m), 1.78-1.88 (2 H, m), 2.15-2.32 (3 H, m), 2.40-2.48 (4 H, m), 3.78-3.84 (2 H, m), 3.91 (2 H, br), 6.83-6.88 (1 H, m), 7.03 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.07-7.12 (1 H, m), 7.25-7.31 (1 H, m)

(3) N-[3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



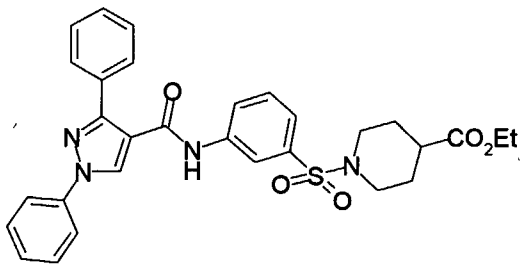
1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (ケミッシェ ベリヒテ (Chemische Berichte)、116 巻、3062－3070 頁、1983 年) (0.50g)と実施例

295-(2) で得られた3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)アニリン (0.61 g) から実施例1-(5)と同様にしてN-[3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(0.43 g) を白色固体として得た。

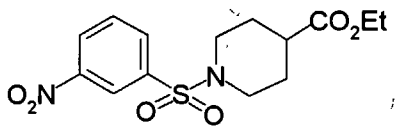
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35-1.48 (2 H, m), 1.50-1.72 (6 H, m), 1.78-1.88 (2 H, m), 2.15-2.32 (3 H, m), 2.40-2.46 (4 H, m), 3.78-3.84 (2 H, m), 7.35-7.60 (10 H, m), 7.64-7.80 (5 H, m), 8.63 (1 H, s)

実施例296

1-[(3-{[(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル



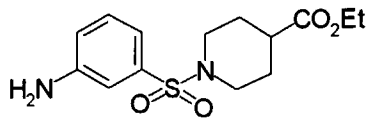
(1) 1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル



3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (5.00 g) とピペリジン-4-カルボン酸エチル (3.90 ml)から実施例1-(3)と同様にして1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(7.35 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.78-1.92 (2 H, m), 1.95-2.08 (2 H, m), 2.23-2.38 (1 H, m), 2.58-2.68 (2 H, m), 3.60-3.68 (2 H, m), 4.11 (2 H, q, J=7.1 Hz), 7.73-7.79 (1 H, m), 8.06-8.09 (1 H, m), 8.43-8.47 (1 H, m), 8.57-8.59 (1 H, m)

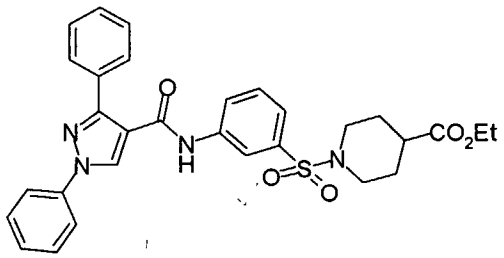
(2) 1-[(3-アミノフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル



実施例 296-(1) で得られた 1-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル (7.00 g) から実施例 1-(4) と同様にして 1-[(3-アミノフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(5.94 g) を淡黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.88 (2 H, m), 1.92-2.02 (2 H, m), 2.18-2.30 (1 H, m), 2.42-2.56 (2 H, m), 3.58-3.68 (2 H, m), 3.90 (2 H, br), 4.11 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.83-6.88 (1 H, m), 7.01-7.04 (1 H, m), 7.07-7.11 (1 H, m), 7.25-7.31 (1 H, m)

(3) 1-[(3-{[(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル



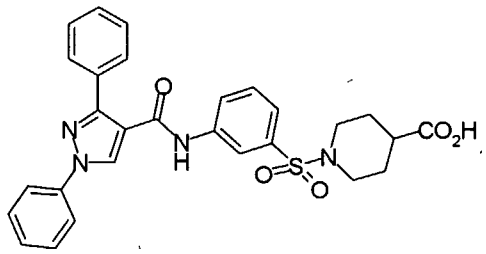
1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (ケミッシェ ベリヒテ (Chemische Berichte)、116 巻、3062－3070 頁、1983 年) (0.50g) と実施例 296-(2) で得られた 1-[(3-アミノフェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル (0.59 g) から実施例 1-(5) と同様にして 1-[(3-{[(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(1.02 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.76-1.90 (2 H, m), 1.94-2.04 (2 H, m), 2.20-2.30 (1 H, m), 2.44-2.56 (2 H, m), 3.58-

3.66 (2 H, m), 4.11 (2 H, q, J=7.1 Hz), 7.36-7.62 (10 H, m), 7.68-7.80 (5 H, m), 8.64(1 H, s)

実施例 297

1-[(3-{[(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸

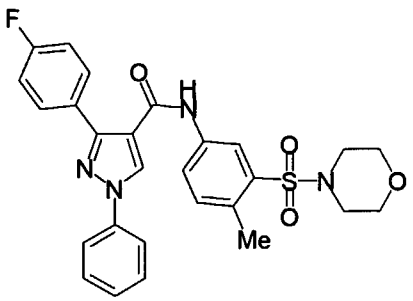


実施例 296 で得られた 1-[(3-{[(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチル(0.70 g)から実施例 1-(2)と同様にして 1-[(3-{[(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボン酸 (0.58 g) を白色固体として得た。

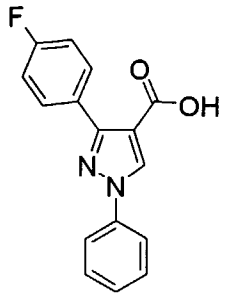
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.76-1.90 (2 H, m), 1.94-2.04 (2 H, m), 2.20-2.30 (1 H, m), 2.48-2.60 (2 H, m), 3.56-3.64 (2 H, m), 7.34-7.56 (8 H, m), 7.78-7.86 (6 H, m), 8.67 (1 H, br), 8.73 (1 H, s)

実施例 298

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



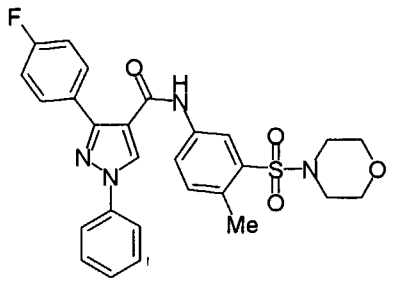
(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 277-(2) と同様にして 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.64 g) から 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.45 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.22-7.34 (2 H, m), 7.39 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.54 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.84-7.94 (2 H, m), 7.96-8.04 (2 H, m), 9.07 (1 H, s), 12.61 (1 H, s)

(2) 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

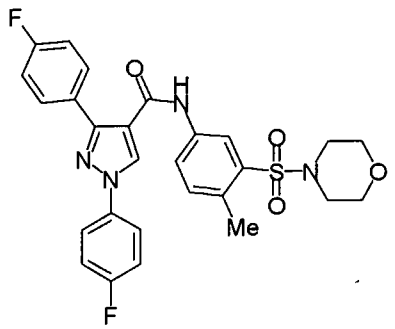


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 298-(1) で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(57mg) から 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(78 mg) を合成した。

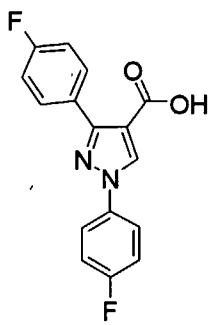
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (3 H, s), 3.02-3.31 (4 H, m), 3.57-4.10 (4 H, m), 7.19-7.32 (3 H, m), 7.38 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.44-7.57 (4 H, m), 7.72-7.90 (4 H, m), 8.58 (1 H, s)

実施例 299

1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



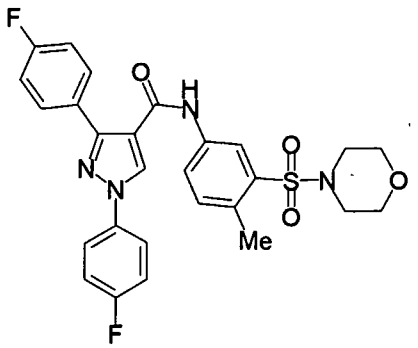
(1) 1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 277-(2) と同様にして1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.24 g) から1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.03 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.22-7.32 (2 H, m), 7.34-7.43 (2 H, m), 7.85-7.95 (2 H, m), 7.98-8.07 (2 H, m), 9.06 (1 H, s), 12.64 (1 H, s)

(2) 1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

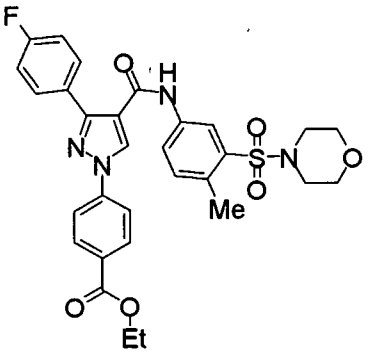


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 299-(1) で合成した 1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (60mg) から 1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(96 mg) を合成した。

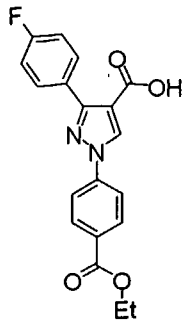
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.53 (3 H, s), 3.00-3.08 (4 H, m), 3.60-3.69 (4 H, m), 7.23-7.51 (5 H, m), 7.86-8.04 (5 H, m), 8.15 (1 H, d, J=1.9Hz), 9.12 (1 H, s), 10.46 (1 H, s)

実施例 300

4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル



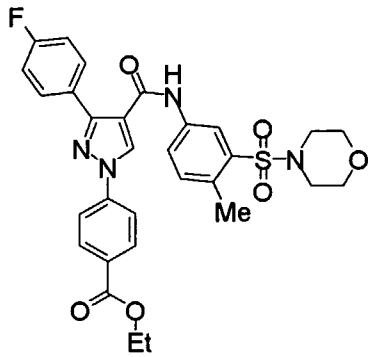
(1) 1-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



1-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル (789 mg) にトリフルオロ酢酸(1.48 ml) を加え、14時間室温で攪拌した。過剰のトリフルオロ酢酸を留去し、残渣にヘキサンを加え、生じた結晶をろ取した。結晶をヘキサンで洗浄し、減圧下で加熱乾燥すると、1-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(567 mg) が白色アモルファス粉末として得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.35 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.24-7.34 (2 H, m), 7.91 (2 H, m), 8.09 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (2 H, d, J=8.9 Hz), 9.22 (1 H, s)

(2) 4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル



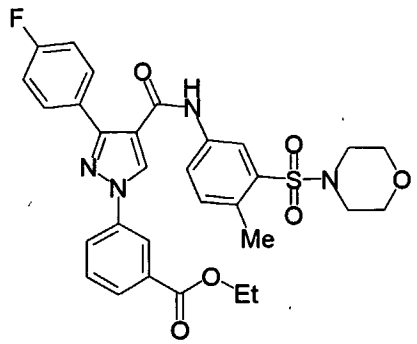
実施例 79-(3)と同様にして、実施例 300-(1) で合成した1-[4-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (213 mg) から4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-

イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル(317 mg) を合成した。

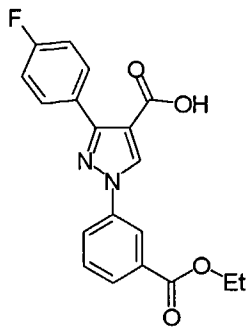
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.59 (3 H, s), 3.04-3.43 (4 H, m), 3.62-3.99 (4 H, m), 4.42 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.21-7.32(2 H, m), 7.47-7.59 (2 H, m), 7.72-7.82 (2 H, m), 7.87 (3 H, d, J=7.9 Hz), 8.19(2 H, d, J=8.7 Hz), 8.65 (1 H, s)

実施例 301

3-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル



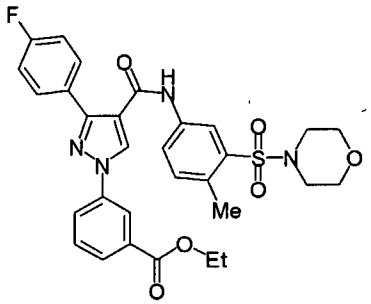
(1) 1-[3-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 300-(1)と同様にして 1-[3-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル(810 mg) から 1-[3-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (745 mg) を白色アモルファス粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (3 H, t, J=7.0 Hz), 4.38 (2 H, q, J=7.0 Hz), 7.29 (2 H, m), 7.70 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.85-8.02 (3 H, m), 8.22-8.34 (1 H, m), 8.45-8.53 (1 H, m), 9.21 (1 H, s)

(2) 3-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル

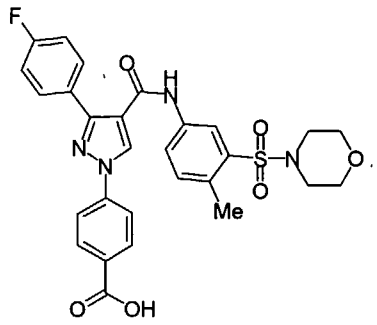


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 301-(1) で合成した 1-[3-(エトキシカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (213 mg) から 3-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル(297 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.59 (3 H, s), 3.13-3.26 (4 H, m), 3.69-3.81 (4 H, m), 4.44 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.20-7.34(2 H, m), 7.45-7.55 (2 H, m), 7.60 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.73-7.83 (2 H, m), 7.86(1 H, d, J=2.1 Hz), 7.96-8.13 (2 H, m), 8.37-8.44 (1 H, m), 8.65 (1 H, s)

実施例 302

4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

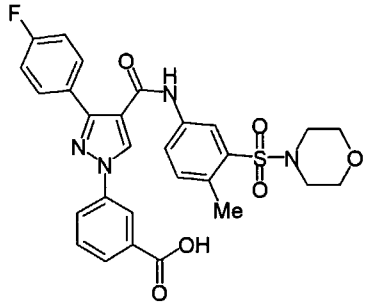


実施例300で合成した4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル(274 mg)のTHF (8 ml)およびエタノール (8 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム (0.55 ml) を加え、18時間加熱還流した。冷却後、1N塩酸 (0.55 ml) を加え濃縮した。残留物に水を加え、生成した結晶をろ取し、水、ヘキサンで順次洗浄した後、五酸化リン上で減圧乾燥し、4-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸(244 mg) が白色結晶として得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 (3 H, s), 3.00-3.12 (4 H, m), 3.59-3.69 (4 H, m), 7.30 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.86-8.02 (3 H, m), 8.04-8.19 (5 H, m), 9.28 (1 H, s), 10.53 (1 H, s), 13.14 (1 H, br)

実施例303

3-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

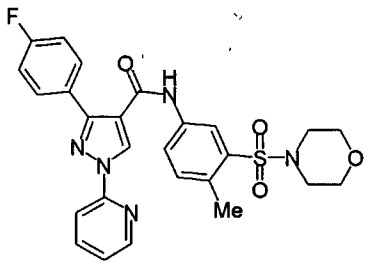


実施例301で合成した3-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸エチル(254 mg)のTHF (8 ml)およびエタノール (8 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム (0.51 ml) を加え、18時間加熱還流した。冷却後、1N塩酸 (0.51 ml) を加え濃縮した。残留物に水を加え、生成した結晶をろ取し、水、ヘキサンで順次洗浄した後、五酸化二リン上で減圧乾燥し、3-[3-(4-フルオロフェニル)-4-({[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸(231 mg) が白色結晶として得られた。

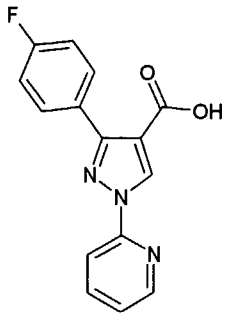
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.54 (3 H, s), 2.99-3.12 (4 H, m), 3.58-3.69 (4 H, m), 7.29 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.85-8.05 (4 H, m), 8.11-8.26 (2 H, m), 8.43-8.51 (1 H, m), 9.30 (1 H, s), 10.47 (1 H, s), 13.39 (1 H, br),

実施例304

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



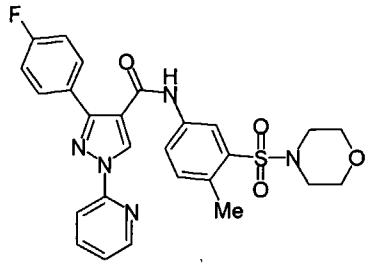
3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.34 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in oil、480 mg) を加え、30 分間室温で攪拌後、2-フルオロピリジン (1.03 ml) を加え、90℃で 18 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄すると、3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.91 g) が白色アモルファス粉末として得られた。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 (3 H, t, J=7.1 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.1 Hz), 7.09-7.21 (2 H, m), 7.23-7.33 (2 H, m), 7.80-7.97 (3 H, m), 8.08 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.44-8.52 (1H, m), 9.13 (1H, s)

3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.91 g) の THF (40 ml) およびエタノール (40 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (7.4 ml) を加え、16 時間加熱還流した。冷却後、1 N 塩酸 (7.4 ml) を加え濃縮し、析出した結晶をろ取し、水、ヘキサンで順次洗浄した後、五酸化二リン上で減圧乾燥すると 3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.74 g) が白色アモルファス粉末として得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.41-7.52 (1 H, m), 7.87-7.98 (2 H, m), 8.00-8.13 (2 H, m), 8.55 (1 H, d, J=4.5 Hz), 9.01 (1 H, s), 12.73 (1 H, br)

(2) 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

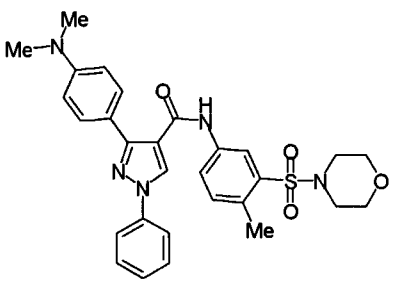


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 304-(1) で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(80 mg) から 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(93 mg) を合成した。

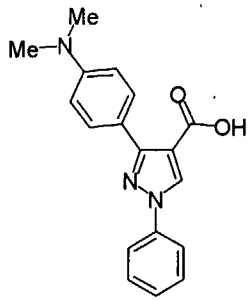
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (3 H, s), 3.18 (4 H, m), 3.74 (4 H, m), 7.24 (4 H, m), 7.53 (1 H, s), 7.66 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.85 (4 H, m), 8.06 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.47 (1 H, dd, J=4.8, 1.0 Hz), 9.16 (1 H, s)

実施例 305

3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



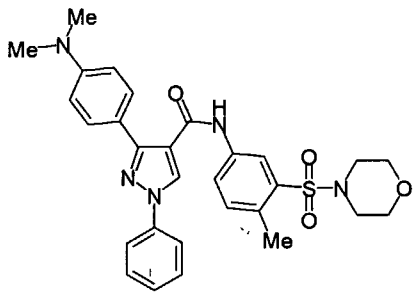
(1) 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 277-(2) と同様にして 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (673 mg) から 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(564 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.96 (6 H, s), 6.76 (2 H, d, J=9.0Hz), 7.37 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.53 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.74 (7 H, d, J=8.9 Hz), 7.92-8.01 (2 H, m), 9.00 (1 H, s), 12.45 (1 H, br)

(2) 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

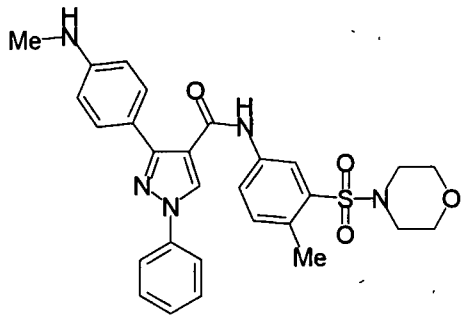


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 305-(1) で合成した 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(86 mg) から 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(126 mg) を合成した。

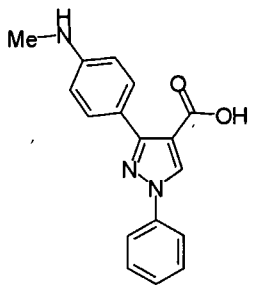
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.06 (6 H, s), 3.13-3.22 (4 H, m), 3.68-3.79 (4 H, m), 6.86 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.35 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.49 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.54-7.64 (3 H, m), 7.70 (1 H, d, J=2.3Hz), 7.78 (3 H, d, J=7.5 Hz), 8.60 (1 H, s)

実施例 306

3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



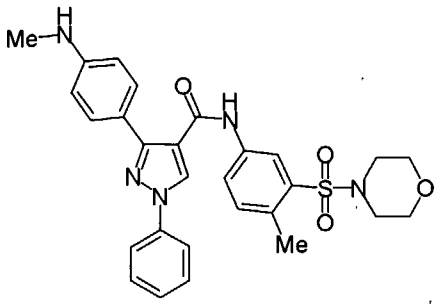
(1) 3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例 277-(2)と同様にして3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (196 mg) から3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(175 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.73 (3 H, s), 6.59 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.36 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.52 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.66 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.91-8.01 (2 H, m), 8.97 (1 H, s), 12.38 (1 H, br)

(2) 3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

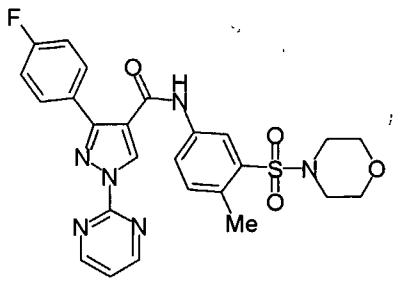


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 306-(1)で合成した 3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(82 mg) から 3-[4-(メチルアミノ)フェニル]-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(84 mg) を合成した。

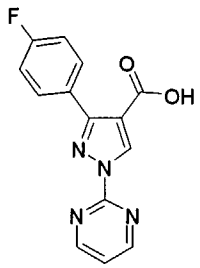
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 3.14-3.23 (4 H, m), 3.70-3.79 (4 H, m), 6.77 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1 H, s), 7.35 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.44-7.63 (5 H, m), 7.69-7.83 (3 H, m), 8.60 (1 H, s)

実施例 307

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



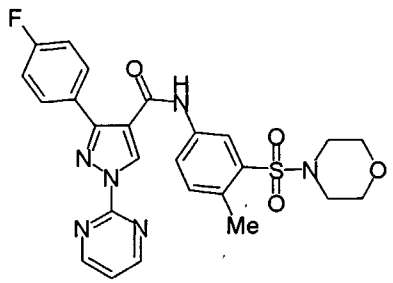
(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例277-(2)と同様にして3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(217 mg)から3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(49 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.30 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.59 (1 H, t, J=4.8 Hz), 7.85-7.99 (2 H, m), 8.95 (2 H, d, J=4.8 Hz), 9.07 (1 H, s), 12.79(1 H, br)

(2) 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

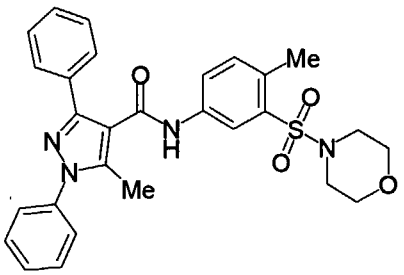


実施例79-(3)と同様にして、実施例307-(1)で合成した3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(44 mg)から3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(29 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (3 H, s), 3.18 (4 H, m), 3.74 (4 H, m), 7.27 (3 H, m), 7.55 (2 H, m), 7.82 (3 H, m), 8.83 (2 H, d, J=4.7 Hz), 9.25 (1 H, s)

実施例308

5-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

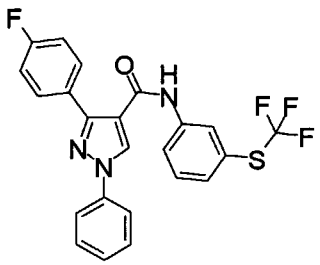


実施例 79-(3)と同様にして、5-メチル-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (78 mg) から5-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(14 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 2.66 (3 H, s), 3.11-3.22 (4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 7.19-7.31 (2 H, m), 7.43-7.58 (8 H, m), 7.64 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.66-7.73 (2 H, m)

実施例 309

3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-N-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

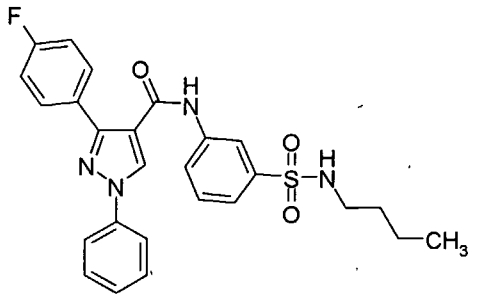


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79 mg) から3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-N-{3-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (110 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.21-7.60 (8 H, m), 7.65-7.89 (5 H, m), 8.59 (1 H, s)

実施例 310

N-{3-[(ブチルアミノ)スルホニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

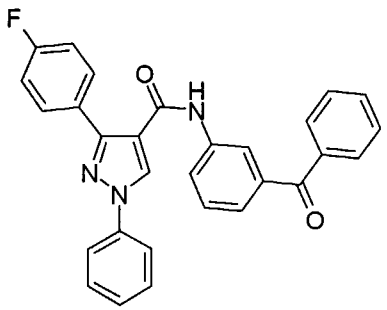


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79 mg) から N-{3-[(ブチルアミノ)スルホニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (122 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.80 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.15-1.45(4 H, m), 2.76 (2 H, q, J=6.8 Hz), 7.22-7.67 (8 H, m), 7.85-8.01 (4 H, m), 8.22-8.27 (1 H, m), 9.17 (1 H, s), 10.49 (1 H, s)

実施例 311

N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

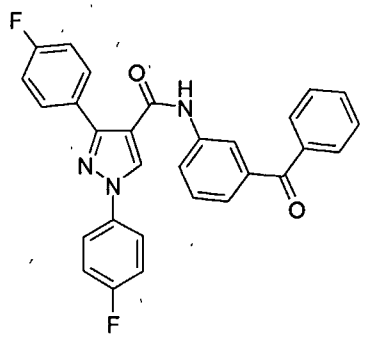


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79 mg) からN-(3-ベンゾイルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(110 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.22 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.33-7.56 (8 H, m), 7.57-7.68 (2 H, m), 7.68-7.86 (7 H, m), 8.58 (1 H, s)

実施例 312

N-(3-ベンゾイルフェニル)-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

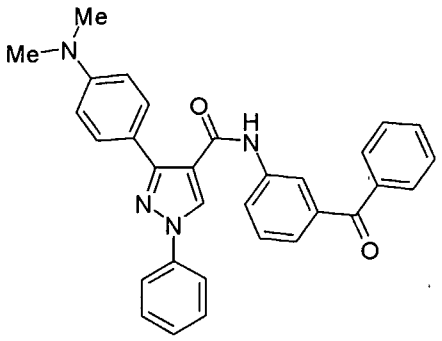


実施例 79-(3)と同様にして、1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (84 mg) からN-(3-ベンゾイルフェニル)-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(110 mg) を合成した。

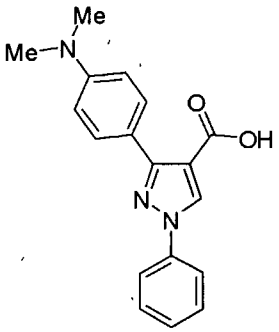
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.14-7.26 (4 H, m), 7.37-7.56 (5 H, m), 7.57-7.66 (2 H, m), 7.69-7.85 (7 H, m), 8.51 (1 H, s)

実施例 313

N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



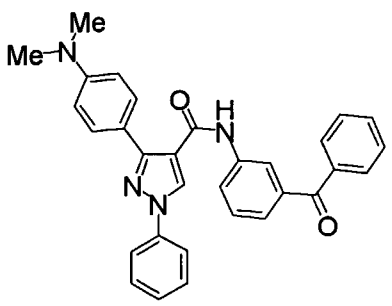
(1) 3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例277-(2)と同様にして3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (673 mg) から3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(564 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.96 (6 H, s), 6.76 (2 H, d, J=9.0Hz), 7.37 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.53 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.74 (7 H, d, J=8.9 Hz), 7.92-8.01 (2 H, m), 9.00 (1 H, s), 12.45 (1 H, br)

(2) N-(3-ベンゾイルフェニル)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

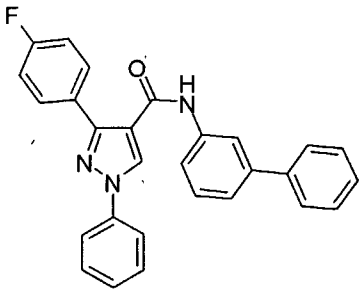


実施例 79-(3)と同様にして、実施例313-(1)で合成した3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(86 mg) からN-(3-ベンゾイルフェニル)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (96 mg)を合成した。

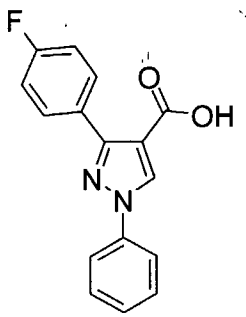
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.01 (6 H, s), 6.82 (2 H, d, J=8.9Hz), 7.30-7.53 (7 H, m), 7.54-7.65 (4 H, m), 7.73-7.89 (6 H, m), 8.60 (1 H, s)

実施例314

N-(ビフェニル-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



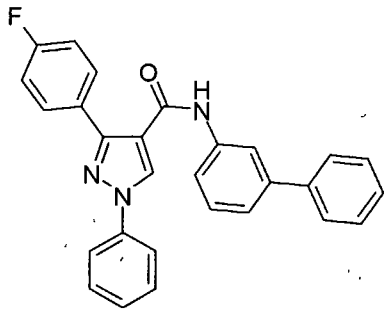
(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例277-(1) と同様にして1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.24 g) から1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.03 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.22-7.32 (2 H, m), 7.34-7.43 (2 H, m), 7.85-7.95 (2 H, m), 7.98-8.07 (2 H, m), 9.06 (1 H, s), 12.64 (1 H, s)

(2) N-(ビフェニル-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

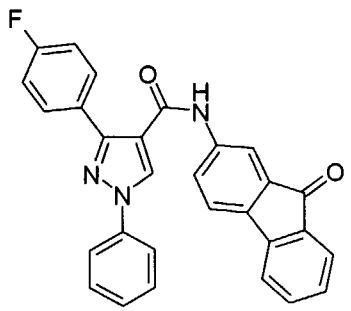


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 314-(1)で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79mg) から N-(ビフェニル-3-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (112 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.21-7.79 (13 H, m), 7.84-8.00 (4 H, m), 8.03 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 10.30 (1 H, s)

実施例 315

3-(4-フルオロフェニル)-N-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



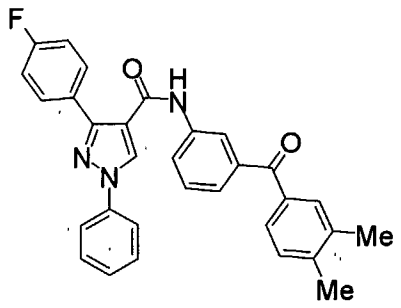
実施例 79-(3)と同様にして、実施例 314-(1)で合成した 3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79mg) から 3-(4-フルオロフ

ェニル)-N-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (117 mg)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18-7.32 (2 H, m), 7.34-7.71 (10 H, m), 7.73-7.86 (4 H, m), 8.58 (1 H, s)

実施例316

N-[3-(3,4-ジメチルベンゾイル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

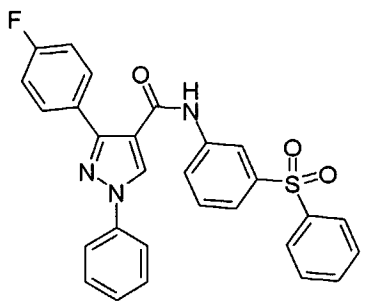


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(50 mg) からN-[3-(3,4-ジメチルベンゾイル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (122 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.33 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 7.22 (2 H, t, J=8.6 Hz), 7.33-7.55 (7 H, m), 7.60 (2 H, d, J=3.6 Hz), 7.71-7.83 (5 H, m), 8.58 (1 H, s)

実施例317

3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

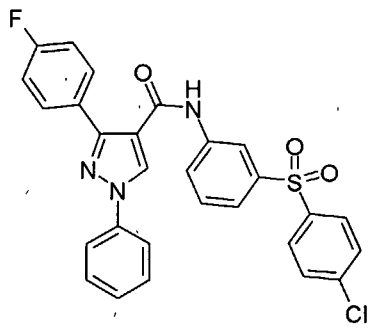


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79 mg) から3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-N-[3-(フェニルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(110 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.21 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.34-7.84 (13H, m), 7.86-8.01 (3 H, m), 8.57 (1 H, s)

実施例 318

N-{3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

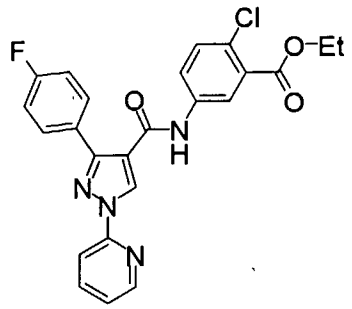


実施例 80-(3)と同様にして3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79 mg) からN-{3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (123 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18-7.25 (1 H, m), 7.34-7.58 (8 H, m), 7.62-7.69 (1 H, m), 7.70-7.80 (5 H, m), 7.83-7.91 (2 H, m), 7.95 (1 H, t, J=1.8 Hz), 8.57 (1 H, s)

実施例 319

2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル

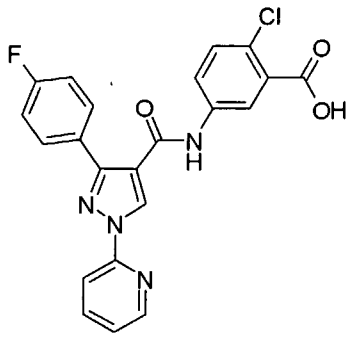


実施例 304-(1) で得られた 3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.42 g)および5-アミノ-2-クロロ安息香酸エチル (998 mg) をDMF (15 ml)－ジクロロメタン(15 ml) に溶解させ、N-メチルイミダゾール (0.51 ml) およびWSC・HCl (1.15 g) を室温で加えた。室温で 48 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/3→酢酸エチル/ヘキサン=2/1)に付して精製し減圧濃縮後、生じた結晶をヘキサンで洗浄して、2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル (1.79 g) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.39 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.16-7.33 (3 H, m), 7.38 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.64 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.74 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.77-7.94 (3 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.47 (1 H, d, J=4.1 Hz), 9.15 (1 H, s)

実施例 320

2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸

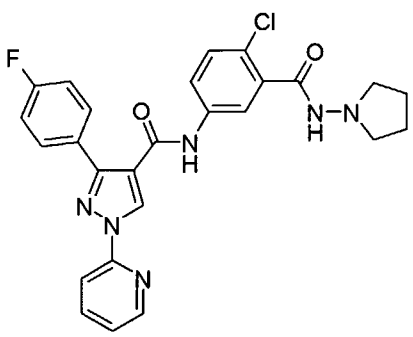


実施例 319 で得られた 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル(1.79 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.61 ml)、THF (20 ml)、エタノール (20 ml)の混合物を 3 時間加熱還流した。冷却後水を加え、析出した結晶をろ取し、水、ジイソプロピルエーテルで順次洗浄後、五酸化二リン上で減圧乾燥することにより 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(1.60 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.41-7.57(2 H, m), 7.85-7.98 (3 H, m), 8.02-8.13 (2 H, m), 8.26 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.53-8.65 (1 H, m), 9.44 (1 H, s), 13.39 (1 H, br)

実施例 321

N-{4-クロロ-3-[(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

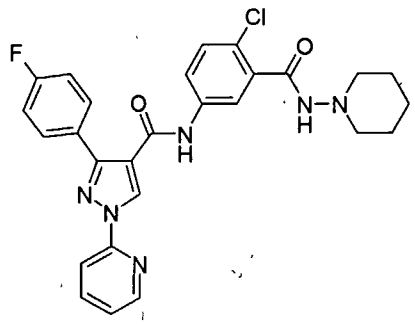


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg) から N-{4-クロロ-3-[(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(108 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (3 H, m), 2.84 (3 H, m), 3.60(2 H, t, J=6.6 Hz), 7.29 (2 H, m), 7.47 (2 H, m), 7.78 (2 H, m), 7.90 (2 H, m), 8.08 (2 H, m), 8.58 (1 H, d, J=4.7 Hz), 9.42 (1 H, s), 9.46 (1 H, s), 10.48 (1 H, s)

実施例 322

N-{4-クロロ-3-[(ピペリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

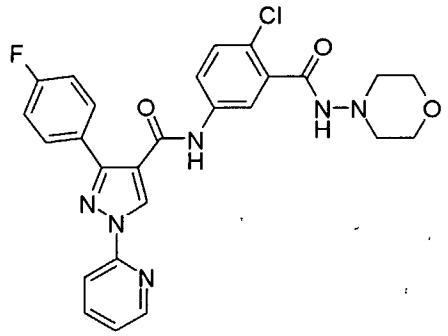


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg) から N-{4-クロロ-3-[(ピペリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(92 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26-1.81 (4 H, m), 2.61-2.88 (4 H, m), 3.10-3.21 (1 H, m), 3.54-3.69 (1 H, m), 7.28 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.36-7.85(4 H, m), 7.90 (2 H, dd, J=8.9, 5.7 Hz), 8.03-8.14 (2 H, m), 8.57 (1 H, d, J=4.7 Hz), 9.37 (1 H, s), 9.41 (1 H, s), 10.45 (1 H, s)

実施例 323

N-{4-クロロ-3-[(モルホリン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

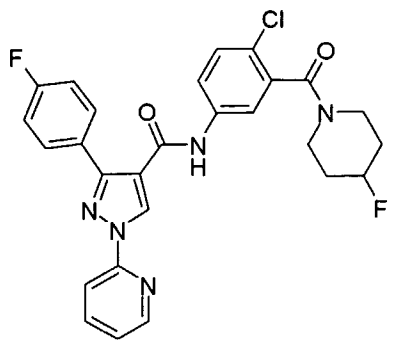


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg) から N-{4-クロロ-3-[(モルホリン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(109 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65-2.98 (4 H, m), 3.55-3.76 (4 H, m), 7.28 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.37-7.85 (4 H, m), 7.90 (2 H, dd, J=8.9, 5.7 Hz), 8.02-8.18 (2 H, m), 8.57 (1 H, d, J=4.7 Hz), 9.42 (1 H, s), 9.53 (1 H, s), 10.46 (1 H, s)

実施例 324

N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

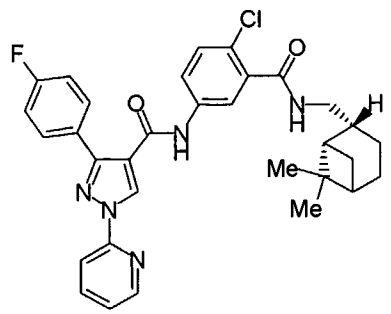


実施例320で得られた2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン)-2-イル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg)および4-フルオロピペリジン塩酸塩(21 mg)をDMF(2 ml)に溶解させ、N-メチルモルホリン(0.026 ml)、1-ヒドロキシベンズイミダゾール(32 mg)およびWSC・HCl(46 mg)を室温で加えた。室温で16時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/2→酢酸エチル/ヘキサン=3/1)に付して精製し減圧濃縮後、生じた結晶をヘキサンで洗浄して、N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(103 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68-2.03 (4 H, m), 3.04-3.85 (4 H, m), 4.69-5.08 (1 H, m), 7.18 (2 H, t, J=8.8 Hz), 7.23-7.37 (2 H, m), 7.40-7.52(1 H, m), 7.80 (2 H, dd, J=8.6, 5.8 Hz), 7.84-7.95 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.17 (1 H, d, J=6.4 Hz), 8.46 (1 H, dd, J=4.8, 1.0 Hz), 9.22 (1 H, s)

実施例325

N-{4-クロロ-3-[({[(1S,2R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

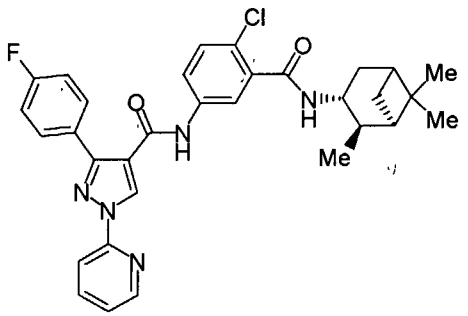


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg) から N-{4-クロロ-3-[({[(1S,2R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(93 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.05 (3 H, s), 1.19 (3 H, s), 1.44-1.68 (3 H, m), 1.78-2.02 (4 H, m), 2.16-2.47 (2 H, m), 3.33-3.53 (2 H, m), 6.28 (1 H, t, J=5.6 Hz), 7.19 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.27-7.38 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.75-7.93 (3 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.46 (1 H, dd, J=4.9, 0.9 Hz), 9.14 (1 H, s)

実施例 326

N-[4-クロロ-3-({[(1R,2R,3R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

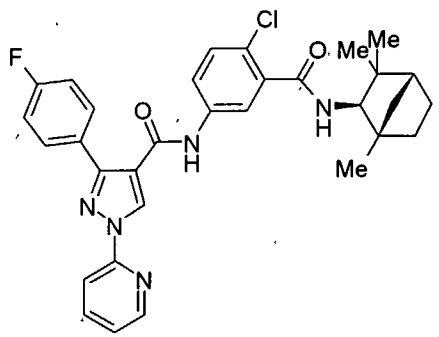


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg) から N-[4-クロロ-3-({[(1R,2R,3R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(86 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 (3 H, s), 1.16 (3 H, d, J=7.2 Hz), 1.23 (3 H, s), 1.60-1.72 (1 H, m), 1.78-2.01 (4 H, m), 2.34-2.50 (1 H, m), 2.58-2.77 (1 H, m), 4.35-4.53 (1 H, m), 6.11 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.19 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.26-7.36 (2 H, m), 7.54 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.7 (1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.75-7.95 (4 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.46 (1 H, dd, J=4.8, 1.0Hz), 9.16 (1 H, s)

実施例 327

N-[4-クロロ-3-({[(1S,2R,4R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

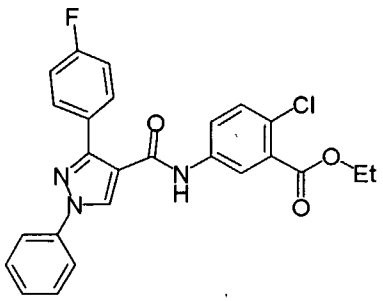


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(93 mg) から N-[4-クロロ-3-({[(1S,2R,4R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(83 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85 (3 H, s), 1.10 (3 H, s), 1.16 (3 H, s), 1.19-1.35 (3 H, m), 1.37-1.56 (1 H, m), 1.62-1.84 (3 H, m), 3.79 (1 H, dd, J=9.1, 1.6 Hz), 6.28 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.10-7.40 (4 H, m), 7.51 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.74-7.96 (4 H, m), 8.05 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.46 (1 H, dd, J=4.9,0.9 Hz), 9.15 (1 H, s)

実施例 328

2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル

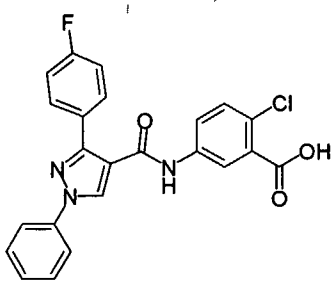


実施例15-(3)と同様の操作によって、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(79 mg)から2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル(2.05 g)を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.39 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.20-7.31 (2 H, m), 7.33-7.44 (3 H, m), 7.46-7.60 (3 H, m), 7.68 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.71-7.82 (4 H, m), 8.58 (1 H, s)

実施例329

2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸

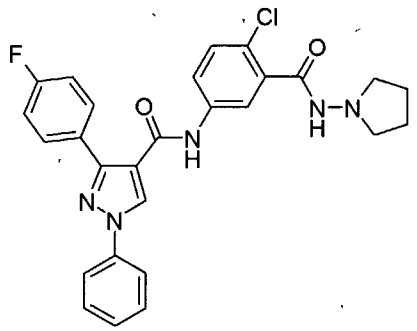


実施例16と同様の操作によって、2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル(2.05 g)から2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(1.83g)を白色アモルファス粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.41 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.59 (2 H, t, J=8.0 Hz), 7.83-7.99 (5 H, m), 9.16 (1 H, s), 10.44 (1 H, s), 13.43 (1 H, s)

実施例 330

N-{4-クロロ-3-[(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

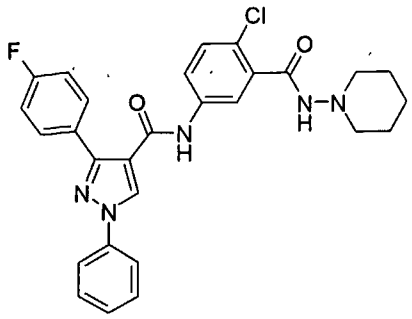


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(ピロリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(103 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51-1.85 (3 H, m), 2.70-2.95 (3 H, m), 3.20-3.35 (2 H, m), 7.28 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.36-7.51 (2 H, m), 7.59 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.64-8.00 (6 H, m), 9.14 (1 H, s), 9.38 (1 H, s), 10.38 (1 H, s)

実施例 331

N-{4-クロロ-3-[(ピペリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

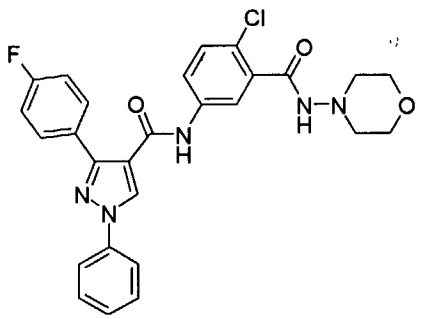


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(ピペリジン-1-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(81 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29-1.71 (6 H, m), 2.59-2.90 (6 H, m), 3.04-3.23 (1 H, m), 3.52-3.71 (1 H, m), 7.28 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.36-7.50(2 H, m), 7.59 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.64-7.85 (2 H, m), 7.83-8.02 (4 H, m), 9.14(1 H, s), 9.38 (1 H, s), 10.38 (1 H, s)

実施例 332

N-{4-クロロ-3-[(モルホリン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

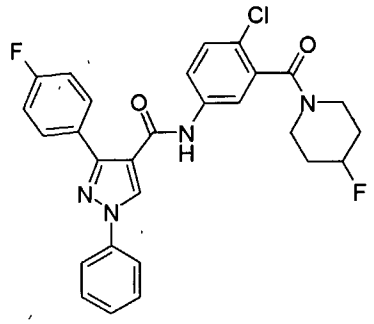


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(モルホリン-4-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(92 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.78-2.91 (4 H, m), 3.58-3.72 (4 H, m), 7.28 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.45 (2 H, dd, J=14.2, 8.0 Hz), 7.59 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.66-7.82 (2 H, m), 7.83-8.01 (4 H, m), 9.14 (1 H, s), 9.54 (1 H, s), 10.40 (1 H, s)

実施例 333

N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

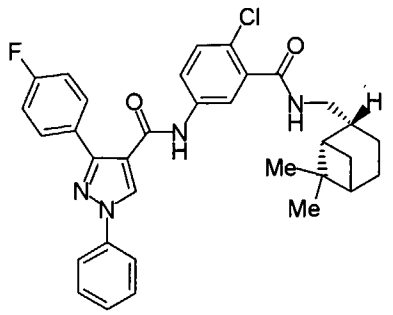


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(103 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67-2.02 (4 H, m), 3.13-3.80 (4 H, m), 4.90 (1 H, d, J=48.2 Hz), 7.20 (2 H, t, J=8.6 Hz), 7.24-7.32 (2 H, m), 7.33-7.45 (2 H, m), 7.45-7.57 (2 H, m), 7.71-7.89 (4 H, m), 8.10 (1 H, d, J=24.7 Hz), 8.66 (1 H, s)

実施例 334

N-{4-クロロ-3-[({[(1S,2R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

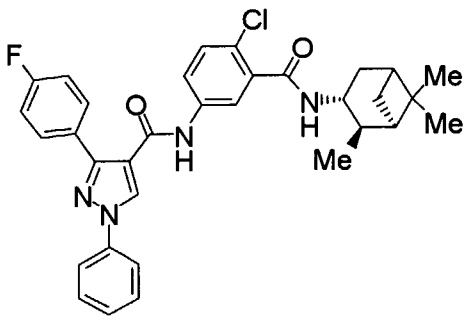


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[({[(1S,2R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}アミノ)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(94 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (3 H, s), 1.18 (3 H, s), 1.41-1.64 (2 H, m), 1.77-2.06 (4 H, m), 2.16-2.42 (2 H, m), 3.15-3.30 (2 H, m), 7.28 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.36-7.49 (2 H, m), 7.59 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.68-7.82(2 H, m), 7.83-8.05 (4 H, m), 8.43 (1 H, t, J=5.8 Hz), 9.13 (1 H, s), 10.39 (1 H, s)

実施例 335

N-[4-クロロ-3-({[(1R,2R,3R)-2,6,6-トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



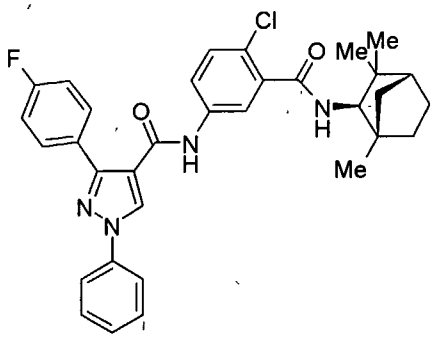
実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-[4-クロロ-3-({[(1R,2R,3R)-2,6,6-トリメ

チルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(93 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (3 H, s), 1.09 (3 H, d, J=7.0Hz), 1.22 (3 H, s), 1.56-2.08 (4 H, m), 2.22-2.47 (3 H, m), 4.16-4.41 (1 H, m), 7.28 (2 H t, J=8.9 Hz), 7.43 (2 H, dd, J=18.4, 8.0 Hz), 7.59 (2 H, t, J=7.8Hz), 7.68-7.84 (2 H, m), 7.85-8.01 (4 H, m), 8.49 (1 H, d, J=8.5 Hz), 9.14 (1 H, s), 10.37 (1 H, s)

実施例 336

N-[4-クロロ-3-({[(1S,2R,4R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

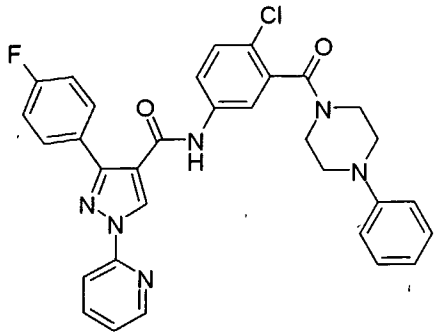


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) からN-[4-クロロ-3-({[(1S,2R,4R)-1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(80 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85 (3 H, s), 1.07 (3 H, s), 1.10(3 H, s), 1.19 (1 H, d, J=9.6 Hz), 1.32-1.82 (6 H, m), 3.72 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.42 (2 H, dd, J=14.1, 8.1 Hz), 7.53-7.70 (3 H, m), 7.79-8.01 (5 H, m), 9.12 (1 H, s), 10.37 (1 H, s)

実施例 337

N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

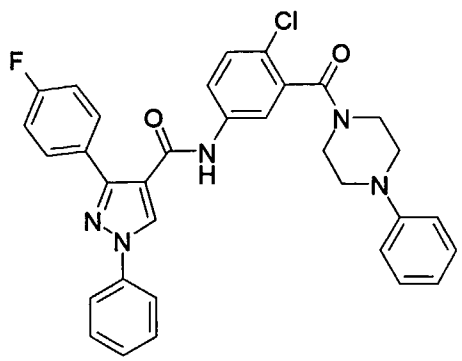


実施例 88 と同様にして 2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (89 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.95-3.29 (6 H, m), 3.74-3.90 (2 H, m), 6.72-7.04 (2 H, m), 7.13-7.36 (3 H, m), 7.40-7.58 (2 H, m), 7.71-7.98 (3 H, m), 8.07 (2 H, s), 8.57 (1 H, d, J=5.1 Hz), 9.42 (1 H, s), 10.49 (1 H, s)

実施例 338

N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

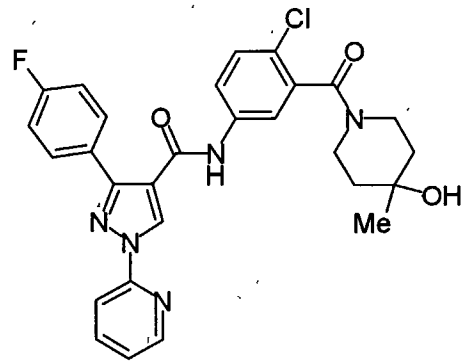


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(102 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.00-3.29 (6 H, m), 3.76-3.88 (2 H, m), 6.75-7.02 (2 H, m), 7.15-7.34 (4 H, m), 7.41 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.48-7.65(3 H, m), 7.75 (2 H, dd, J=11.5, 2.8 Hz), 7.85-8.01 (5 H, m), 9.14 (1 H, s), 10.43 (1 H, s)

実施例 339

N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

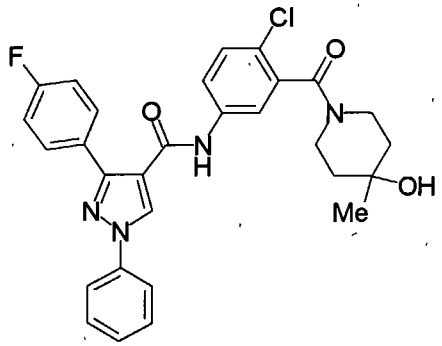


実施例 88 と同様にして、2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(53 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, s), 1.43-1.78 (4 H, m), 3.14-3.60 (3 H, m), 4.29-4.52 (1 H, m), 7.04-7.31 (4 H, m), 7.34-7.52 (1 H, m), 7.70-7.92 (3 H, m), 8.06 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.30 (1 H, d, J=21.1 Hz), 8.46 (1 H, d, J=4.7 Hz), 9.22 (1 H, s)

実施例 340

N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

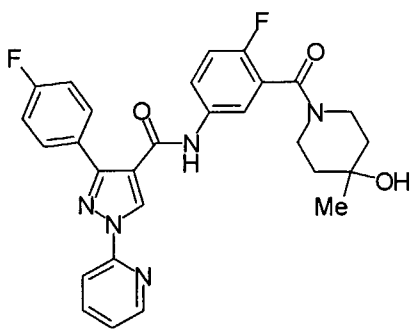


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(87 mg) から N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(50 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, s), 1.44-1.75 (4 H, m), 3.11-3.58 (3 H, m), 4.25-4.49 (1 H, m), 7.08-7.42 (5 H, m), 7.43-7.58 (2 H, m), 7.69-7.90 (4 H, m), 8.27 (1 H, d, J=4.7 Hz), 8.68 (1 H, s)

実施例 341

N-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

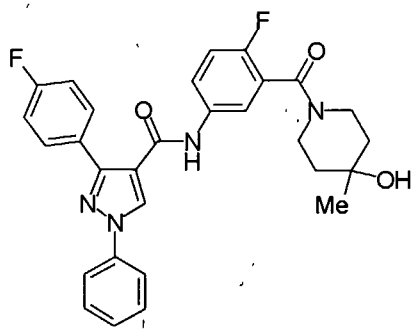


実施例 88 と同様にして 2-フルオロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(65 mg) からN-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(48 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, s), 1.45 (4 H, m), 3.32 (3 H, m), 4.42 (1 H, m), 6.95-7.25 (4 H, m), 7.40-7.70 (2 H, m), 7.80-7.95 (4 H, m), 8.01-8.10 (2 H, m), 8.40-8.50 (1 H, m), 9.16 (1 H, s)

実施例 342

N-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

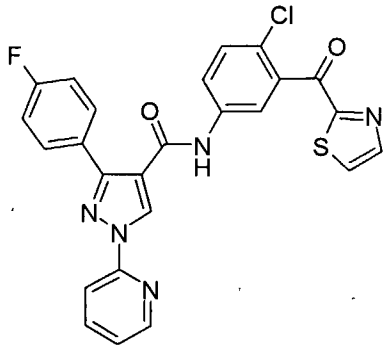


実施例 88 と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(51 mg) からN-{4-フルオロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(76 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (3 H, s), 1.50-1.60 (4 H, m), 3.20-3.40 (3 H, m), 4.25-4.40 (1 H, m), 7.00-7.30 (5 H, m), 7.35-7.60 (4 H, m), 7.65-7.90 (4 H m), 8.05 (1 H, br), 8.58 (1 H, s)

実施例 343

N-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

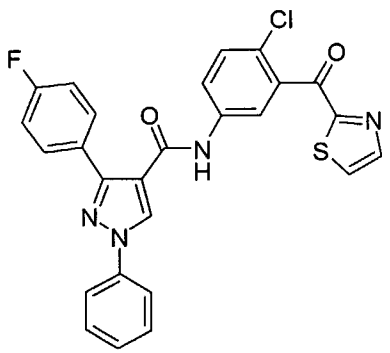


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(138 mg) からN-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(142 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.39-7.52(1 H, m), 7.58 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.81-7.99 (3 H, m), 8.01-8.14 (3 H, m), 8.20(1 H, d, J=3.0 Hz), 8.37 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.57 (1 H, d, J=4.7 Hz), 9.43 (1 H, s), 10.56 (1 H, br)

実施例 344

N-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



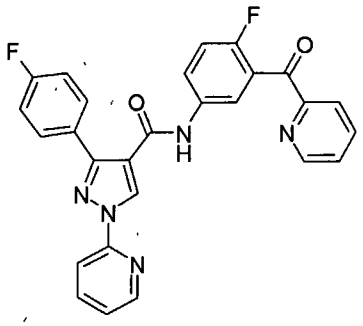
実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(135 mg) からN-[4-クロロ-3-(1,3-チアゾール-2-イル

カルボニル)フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(155 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.16-7.30 (3 H, m), 7.33-7.58 (5 H, m), 7.68-7.85 (5 H, m), 8.07 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.56 (1 H, s)

実施例 345

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

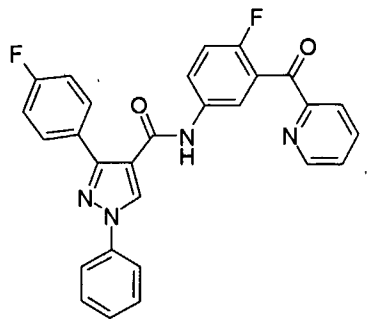


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (130 mg)および実施例 127-(3)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン(99 mg) から3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(101 mg) が得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.18-7.37 (3 H, m), 7.40-7.54 (1 H, m), 7.62-7.79 (1 H, m), 7.85-8.18 (8 H, m), 8.57 (1 H, d, J=4.5 Hz), 8.70 (1 H, d, J=4.5 Hz), 9.41 (1 H, s), 10.49 (1 H, br)

実施例 346

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

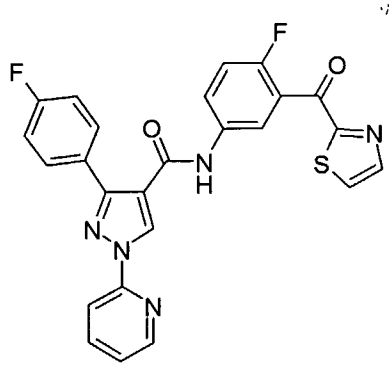


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(129 mg) および実施例 127-(3)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(ピリジン-2-イル)メタノン(99 mg) から 3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(ピリジン-2-イルカルボニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(128 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.09 (1 H, t, J=9.0 Hz), 7.18-7.29 (1 H, m), 7.37 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.43-7.57 (5 H, m), 7.63-7.82 (5 H, m), 7.83-7.97 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, J=7.9 Hz), 8.56 (1 H, s), 8.63-8.76 (1 H, m)

実施例 347

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



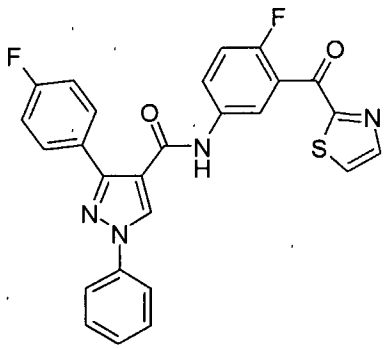
実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (105 mg)および実施例 128-(2)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1,3-チアゾール-4-イル)メタノン(82 mg) か

ら3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(84 mg) が得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.38 (1 H, t, J=9.5 Hz), 7.44-7.54 (1 H, m), 7.91 (2 H, dd, J=8.9, 5.7 Hz), 7.98-8.12 (3 H, m), 8.21 (2 H, d, J=3.0 Hz), 8.35 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.57 (1 H, d, J=4.7Hz), 9.41 (1 H, s), 10.53 (1 H, s)

実施例348

3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

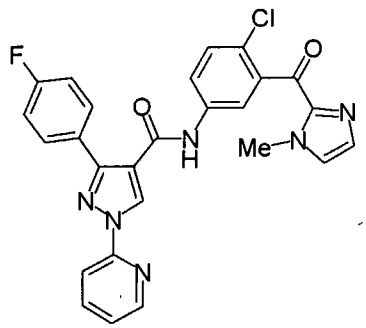


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(98 mg) および実施例128-(2)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1,3-チアゾール-4-イル)メタノン(77 mg) から3-(4-フルオロフェニル)-N-[4-フルオロ-3-(1,3-チアゾール-2-イルカルボニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(79 mg) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.27 (2 H, t, J=9.0 Hz), 7.33-7.47(2 H, m), 7.59 (2 H, t, J=7.9 Hz), 7.84-8.03 (5 H, m), 8.17 (1 H, dd, J=6.1, 2.7 Hz), 8.21 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.35 (1 H, d, J=3.0 Hz), 9.14 (1 H, s), 10.46(1 H, s)

実施例349

N-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

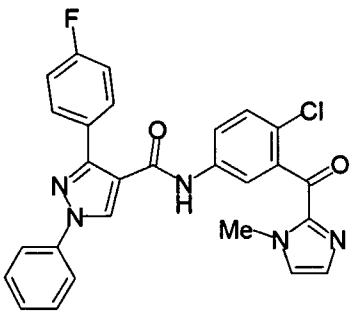


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (142 mg)および実施例 129-(2)で合成した(5-アミノ-2-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン (118 mg) からN-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(84 mg) が得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.11 (3 H, s), 6.79 (1 H, s), 7.12(1 H, s), 7.25-7.35 (2 H, m), 7.45-7.70 (3 H, m), 7.80-8.15 (5 H, m), 8.55-8.61(1 H, m), 9.42 (1 H, s) 10.51 (1 H, s)

実施例 350

N-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

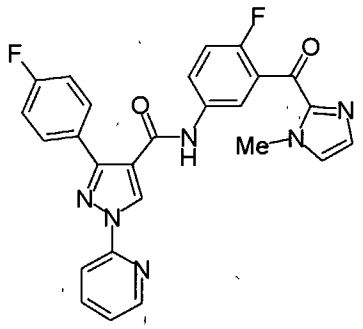


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(141 mg) および実施例 129-(2)で合成した(5-アミノ-2-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン (118 mg) から N-{4-クロロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(207 mg) が得られた。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.05 (3 H, s), 7.25-7.35 (2 H, m), 7.40-7.70 (6 H, m), 7.80-8.00 (6 H, m), 9.15 (1 H, s), 10.45 (1 H, m)

実施例 351

N-{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

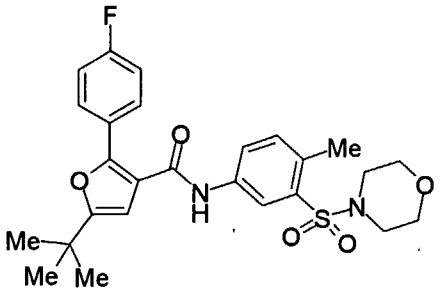


実施例 79-(3)と同様にして、3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (104 mg)および実施例 130-(2)で合成した(5-アミノ-2-フルオロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン (80 mg) から N-{4-フルオロ-3-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(127 mg) が得られた。

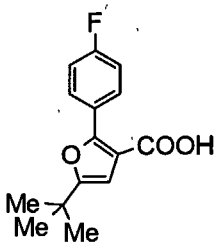
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.06 (3 H, s), 7.20-7.40 (4 H, m), 7.55-7.70 (2 H, m), 7.85-8.20 (6 H, m), 8.55-8.60 (1 H, m), 9.41 (1 H, s), 10.52 (1 H, m)

実施例 352

5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]フラン-3-カルボキサミド

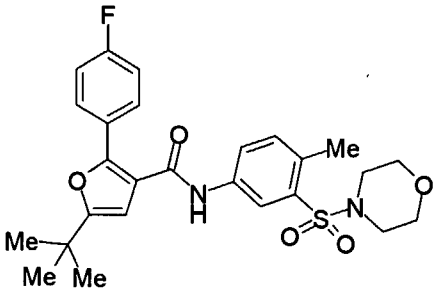


(1) 5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)フラン-3-カルボン酸



文献 (Org. Lett., 6, 389, 2004) 記載の方法に基づき合成した 5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)フラン-3-カルボン酸エチル(0.34 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を 50℃ で 6 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して水で希釈した。水層をジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸を用いて酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄し、1N 塩酸を加えることによって析出した結晶をろ取し、水で洗浄することにより、5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)フラン-3-カルボン酸 (0.66g) を白色結晶として得た。

(2) 5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]フラン-3-カルボキサミド



実施例352-(1)で得られた5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)フラン-3-カルボン酸(0.17 g)をTHF (5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(75 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (3 ml)に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.18 g)、トリエチルアミン(0.13 ml)およびTHF (3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶することにより、5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]フラン-3-カルボキサミド(0.32 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (9 H, s), 2.60 (3 H, s), 3.15-3.23(4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 6.34 (1 H, s), 7.09-7.20 (2 H, m), 7.31 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (1 H, br), 7.79-7.92 (4 H, m)

融点：187-188℃

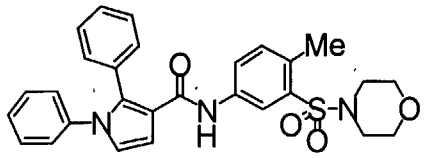
元素分析値：$C_{26}H_{29}SFN_2O_5$として

計算値(%)：C, 62.38; H, 5.84; N, 5.60.

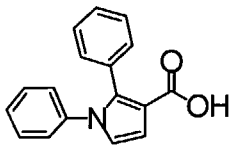
実測値(%)：C, 62.17; H, 5.80; N, 5.72.

実施例353

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド



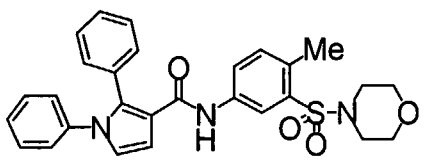
(1) 1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸



Chemistry Letters (1973) pp169-170に記載の方法で合成した1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル (1.27g) のエタノール (40 ml) およびテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (13.74 ml) および1N水酸化リチウム水溶液(4.58 ml)を加え、終夜加熱還流した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え、さらに5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムーエタノールーn-ヘキサン(1:1:3)で再結晶し、1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(972.5 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.87 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.89 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.98-7.10 (2 H, m), 7.15-7.31 (8 H, m)

(2) N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド



実施例 353-(1) で得た1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (182.3 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml)のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.180 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。

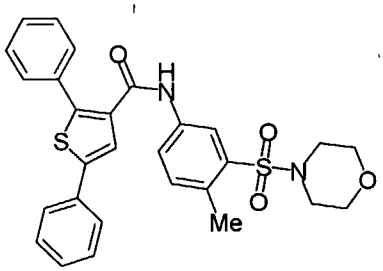
反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶かし、実施例 1-(4) で得た 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (195.1 mg) およびトリエチルアミン(0.753 ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド(233.7 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.54 (3 H, s), 3.14 (4 H, t, J=4.9Hz), 3.73 (4 H, t, J=4.9 Hz), 6.94 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.97 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.06-7.12 (2 H, m), 7.14 7.20 (2 H, m), 7.277.50 (9 H, m), 7.52 (1 H, d, J=2.4Hz)

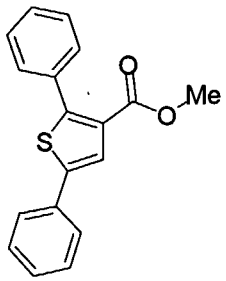
融点: 193.7-194.0℃

実施例 354

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボキサミド



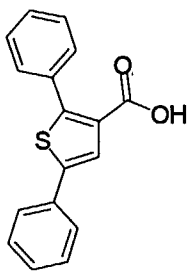
(1) 2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸メチル



2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボン酸メチル (2.11 g) の 1,2-ジメトキシエタン (15 mL)溶液にフェニルボロン酸(2.43 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (324mg)および 2N 炭酸ナトリウム水溶液(25ml)を加え、窒素雰囲気下、16 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒:n-ヘキサン一酢酸エチル(10 : 1)]で精製し、2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸メチル(2.26 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.76(3 H, s), 7.29-7.47 (6 H, m), 7.50-7.66 (4 H, m), 7.71 (1 H, s)

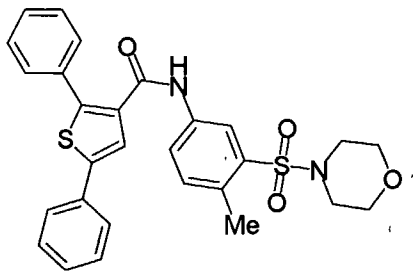
(2) 2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸



実施例 354-(1) で得られた 2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸メチル (2.26 g) のメタノール (40 ml) - THF (40ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.22 ml) を加え、16 時間加熱還流した。反応液に、1N 塩酸 (9.22 ml) を加え、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、沈殿を濾取し、水および n-ヘキサンで洗浄し、2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸(2.05g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm7.32-7.50 (6 H, m), 7.51-7.59 (2 H, m), 7.68-7.74 (2 H, m), 7.79 (1 H, s), 12.77 (1 H, br)

(3) N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボキサミド

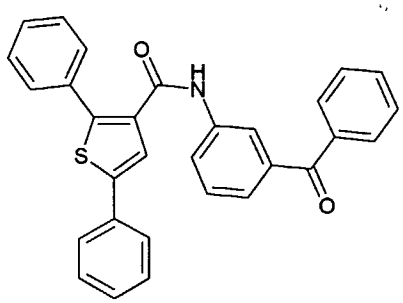


実施例 79-(3)と同様にして、実施例 354-(2) で得られた 2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸 (78 mg) から N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボキサミド(138 mg) が得られた。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.08-3.23 (4 H, m), 3.66-3.81 (4 H, m), 7.23 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.30-7.55 (7 H, m), 7.56-7.69 (5 H, m), 7.76 (1 H, s)

実施例 355

N-(3-ベンゾイルフェニル)-2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボキサミド

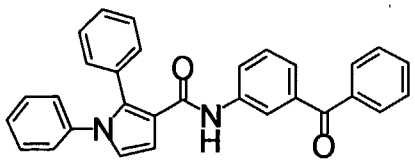


実施例 79-(3)と同様にして、2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボン酸 (78 mg) から N-(3-ベンゾイルフェニル)-2,5-ジフェニルチオフェン-3-カルボキサミド(103 mg) が得られた。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28-7.54 (12 H, m), 7.56-7.83 (8 H, m)

実施例 356

N-(3-ベンゾイルフェニル)-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

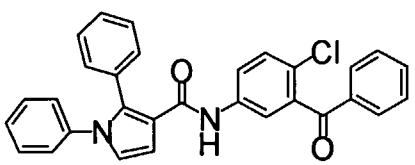


実施例 353-(1) で得た 1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (103.0 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.190 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶かし、3-アミノベンゾフェノン (84.8 mg) およびトリエチルアミン (0.426 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:2)〕で精製し、N-(3-ベンゾイルフェニル)-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド (49.6 mg) を無色粘性液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.95 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.96 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.06-7.13 (2 H, m), 7.22 (1 H, s), 7.28-7.38 (9 H, m), 7.41 (1 H, t, J=1.3 Hz), 7.43-7.47 (1 H, m), 7.49 (2 H, d, J=7.7 Hz), 7.55-7.64 (1 H, m), 7.68-7.74 (1 H, m), 7.74-7.81 (2 H, m)

実施例 357

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

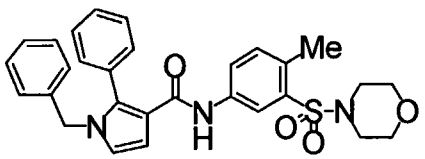


実施例 353-(1)で得た 1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (104.9 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.174 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (5 ml)に溶かし、実施例84-(1) で得た(5-アミノ-2-クロロフェニル)(フェニル)メタノン (100.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液およびトリエチルアミン(0.43 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－3:2)〕で精製し、N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド (65.8 mg) を無色粘性液体として得た。

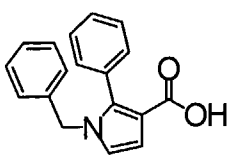
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.92 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.95 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.04-7.21 (4 H, m), 7.28-7.41 (10 H, m), 7.42-7.51 (2 H, m), 7.55-7.64 (1 H, m), 7.75-7.84 (2 H, m)

実施例 358

1-ベンジル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド



(1) 1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸

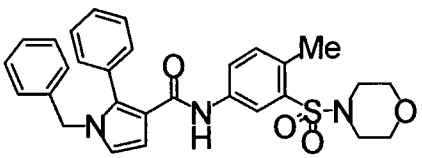


J. Org. Chem. (1984) 49 pp. 3314-3322 に記載の方法で合成した 1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(273.1 mg) のエタノール (5

ml）およびテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）および1N水酸化リチウム水溶液(1.0 ml）を加え、2日間加熱還流した。反応液を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:4)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸（210.3 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4.96 (2 H, s), 6.54 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.84 (2 H, dd, J=7.9, 1.3 Hz), 6.94 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.17-7.29 (5 H, m), 7.31-7.41(3 H, m), 11.50 (1 H, s)

(2) 1-ベンジル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド



実施例 358-(1）で得た1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(60.0 mg）およびN,N-ジメチルホルムアミド（0.01ml）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド（0.189 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶かし、実施例 1-(4）で得た4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（58.0 mg）およびトリエチルアミン(0.235 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層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い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:7)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、1-ベンジル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニ

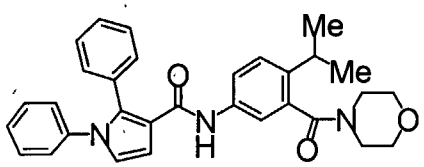
ル]-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド(56.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.52 (3 H, s), 3.10-3.14 (4 H, m), 3.69-3.74 (4 H, m), 4.93 (2 H, s), 6.78 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.86 (1 H, d, J=3.2Hz), 6.90-6.94 (2 H, m), 7.04 (1 H, s), 7.14 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (1 H, s), 7.28 (2 H, d, J=2.3 Hz), 7.35-7.45 (4 H, m), 7.47-7.55 (3 H, m)

融点: 153.2-154.3℃

実施例 359

N-[4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド



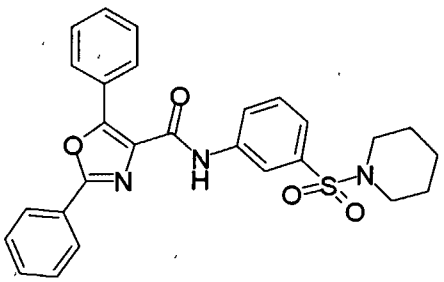
実施例 353-(1) で得た 1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (50.0 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.01 ml) のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.166 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (5 ml)に溶かし、実施例 83-(7)で得た 4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アニリン (47.0 mg) およびトリエチルアミン (0.21 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－7:3)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、N-[4-イソプロピル-3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]-1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド(66.7mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (2 H, d, J=6.8 Hz), 1.20 (3 H, d, J=6.8 Hz), 2.90 (1 H, quint, J=6.8 Hz), 3.15-3.27 (1 H, m), 3.27-3.36 (1 H, m), 3.49-3.65 (3 H, m), 3.72-3.85 (4 H, m), 6.91-6.99 (3 H, m), 7.04-7.12 (3 H, m), 7.15-7.20 (2 H, m), 7.28-7.41 (7 H, m)

融点: 200.4-200.6℃

実施例 360

2,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

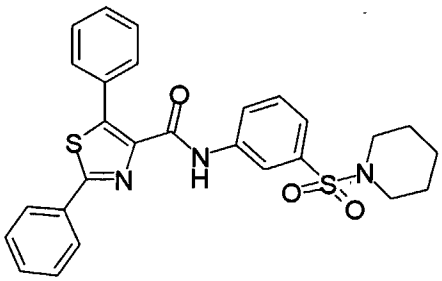


2,5-ジフェニル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 (オーガニック レターズ (Organic Letters)、4巻、2905－2907頁、2002年) (0.50g)と実施例 244-(4)で得られた3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン (3.73 g) から実施例 1-(5)と同様にして2,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド(3.73 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.50 (2 H, m), 1.62-1.72 (4 H, m), 3.00-3.08 (4 H, m), 7.45-7.60 (8 H, m), 7.96-7.98 (1 H, m), 8.16-8.25 (3 H, m), 8.37-8.42 (2 H, m), 9.44 (1 H, br)

実施例 361

2,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

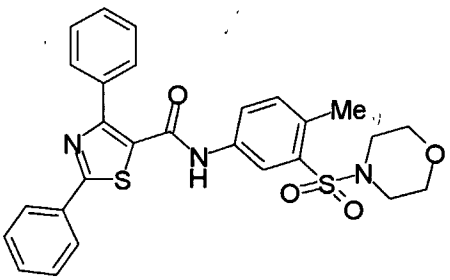


2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（オーガニック　レターズ(Organic Letters)、4巻、1363－1365頁、2002年)(0.15g)と実施例 244-(4)で得られた3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン（0.13 g）から実施例1-(5)と同様にして2,5-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(0.25 g）を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.50 (2 H, m), 1.62-1.72 (4 H, m), 3.00-3.08 (4 H, m), 7.45-7.60 (8 H, m), 7.96-7.98 (1 H, m), 8.16-8.25 (3 H, m), 8.37-8.42 (2 H, m), 9.44 (1 H, br)

実施例362

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,4-ジフェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

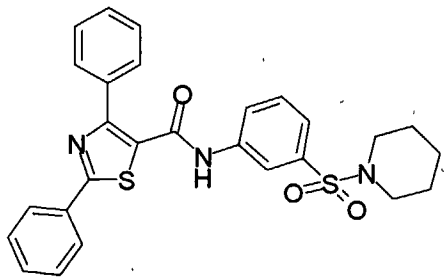


2,4-ジフェニル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（テトラヘドロン(Tetrahedron)、58巻、8581－8589頁、2002年)(0.25 g)と実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(0.23 g)から実施例1-(5)と同様にして、N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,4-ジフェニル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(0.45 g）を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.12-3.22 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 7.19-7.82 (12 H, m), 7.98-8.18 (2 H, m)

実施例 363

2,4-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

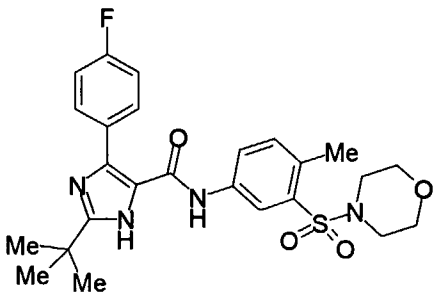


2,4-ジフェニル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（テトラヘドロン(Tetrahedron)、58巻、8581－8589頁、2002年)(0.25 g)と実施例 244-(4)で得られた 3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)アニリン(0.21 g)から実施例 1-(5)と同様にして、2,4-ジフェニル-N-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(0.42 g) を白色固体として得た。

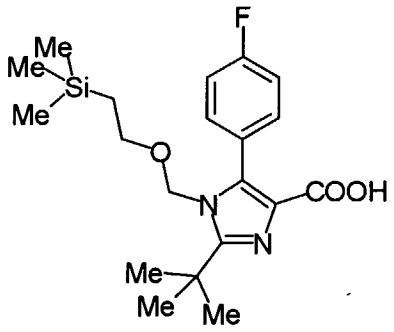
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38-1.50 (2 H, m), 1.58-1.72 (4 H, m), 2.94-3.04 (4 H, m), 7.38-7.64 (10 H, m), 7.70-7.80 (2 H, m), 7.98-8.08 (2 H, m)

実施例 364

2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド



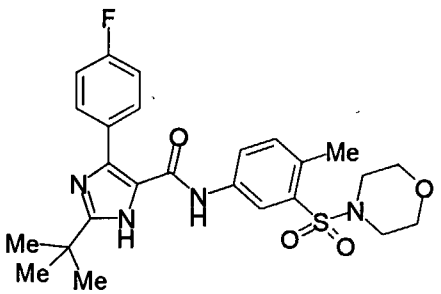
(1) 2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸



文献 (Tetrahedron Lett., 35, 11, 1635, 1994) 記載の方法に基づき合成した 2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(1.0 g) を DMF (10 ml) に溶解させ、-10℃で水素化ナトリウム (165 mg) を加えた。30 分撹拌後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.69 ml) を加え、1 時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル(85:15-77:23)〕で精製して 2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル(1.12 g) を無色油状物として得た。これをエタノール (10 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて 80℃ で 5 時間撹拌した。反応液に 1N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出して水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで洗浄し、1N 塩酸を加えることによって析出した結晶をろ取し、水で洗浄することにより、2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(0.33 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.01 (9 H, s), 0.93 (2 H, t, J=8.1Hz), 1.51 (9 H, s), 3.63 (1 H, d, J=8.1 Hz), 5.77 (2 H, s), 7.00-7.10 (2 H, m), 7.60-7.70 (2 H, m)

(2) 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド



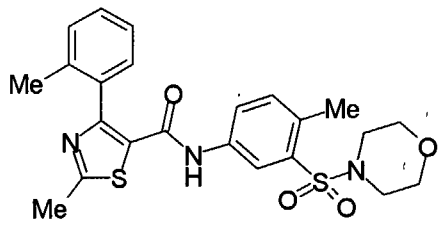
実施例364-(1)で得られた2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(0.3 g)をTHF (5 ml)に溶解させ、DMF (10 μl)およびオキザリルクロリド (87 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.21 g)、トリエチルアミン(0.15 ml)およびTHF (3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃ で4 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(80:20-67:33)〕で精製して酢酸エチル-ヘキサンで洗浄することにより、2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(0.2 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.59 (3 H, s), 3.15-3.21 (4 H, m), 3.69-3.80 (4 H, m), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.22-7.32 (1 H, m),

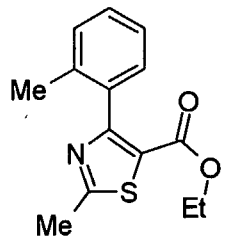
7.73-7.82 (2 H, m), 7.93 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.15 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.90 (1 H, br), 9.41 (1 H, br)

実施例 365

2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド



(1) 2-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル

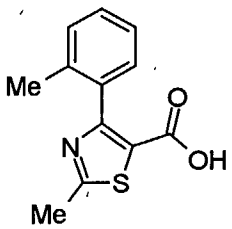


2-メチル安息香酸 (13.62 g) の THF (140 ml) 溶液に CDI (17.84 g) を加え、90 分間撹拌した。反応液にカリウム 3-エトキシ-3-オキソプロパノアート (18.72 g) と塩化マグネシウム (9.52 g) を加え、45℃で 17 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈して 1 N 塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル〕で精製して、3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (17.64 g) を油状物として得た。3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (17.64 g) のクロロホルム溶液 (150ml) に塩化スルフリル (9.62ml) のクロロホルム溶液 (30ml) を氷冷下、約 40 分かけて滴下し、その後室温で 6 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮することにより得られ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-酢酸エチル〕で

精製して、2-クロロ-3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル（7.05 g）を油状物として得た。2-クロロ-3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル（4.81 g）のエタノール溶液（50ml）にチオアセトアミド（1.65 g）を加え、22時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈して炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られ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-酢酸エチル〕で精製し、2-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル（1.31 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.18 (3 H, s), 2.76 (3 H, s), 4.16 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.20-7.34 (4 H, m)

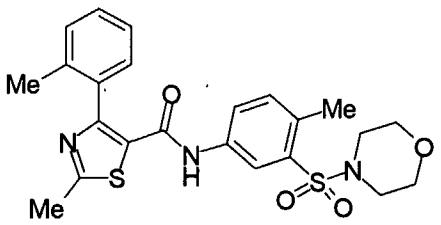
(2) 2-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



実施例 365-(1) で得た2-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル（1.31 g）のエタノール溶液（15 ml）に2N水酸化ナトリウム水溶液（7.5ml）を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、6N塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（0.829 g）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.18 (3 H, s), 2.78 (3 H, s), 5.26 (1 H, s), 7.18-7.34 (4 H, m)

(3) 2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

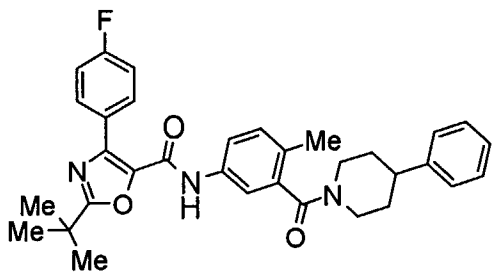


実施例 365-(2) で得た 2-メチル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（117mg）の THF（4ml）溶液に、DMF（2滴）とオキザリルクロリド（0.065ml）を加え、15分間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後 THF（2ml）に溶解し、実施例 1-（4）で得た 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（128mg）とトリエチルアミン（0.14ml）の THF（3ml）溶液に滴下して、18時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド（232mg）を結晶として得た。

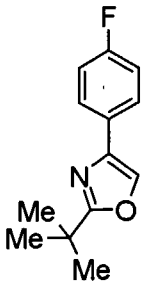
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.24 (3 H, s), 2.54 (3 H, s), 2.79 (3 H, s), 3.10-3.16 (4 H, m), 3.71-3.75 (4 H, m), 7.17 (2 H, d, J=1.3 Hz), 7.33 (1 H, s), 7.40-7.47 (3 H, m), 7.51-7.57 (2 H, m)

実施例 366

2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



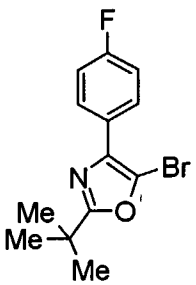
（1）2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール



2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン（10.9 g）とピバルアミド（5.1 g）のN,N-ジメチルアセトアミド（100 ml）溶液を120℃で10時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して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た。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(40:1)〕で精製することにより、2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール（4.9 g）を得た。

MS (ESI+, m/e) 220 (M+H)

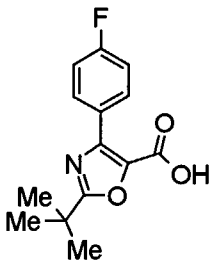
(2) 5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール



実施例366-(1)で得られた2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール（4.9 g）をジクロロメタン（100 ml)に溶解させ、臭素（3.6 g）のジクロロメタン（10 ml）溶液を0℃で滴下した。室温で2時間撹拌後、5%亜硫酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル(30:1)〕で精製することにより、5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール（6.2 g）を得た。

MS (ESI+, m/e) 299 (M)

(3) 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸

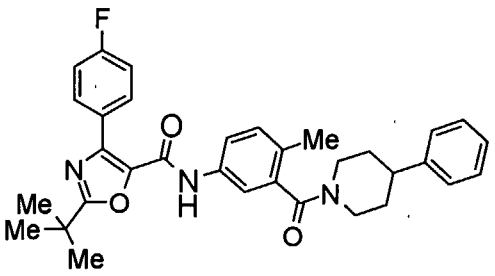


実施例 366-(2) で得られた 5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール (3.0 g) をテトラヒドロフラン(100 ml) に溶解し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 6.9 ml) を -78℃で 5 分間かけて滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、反応液に二酸化炭素を通じた。-78℃で 30 分間攪拌した後、室温でさらに 30 分間攪拌した。反応液に 0.5N 塩酸 (45 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(50:50)〕で精製することにより、2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (1.4 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 7.07 - 7.16 (2 H, m), 8.05 - 8.11 (2 H, m)

MS (ESI+, m/e) 264 (M+H)

(4) 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



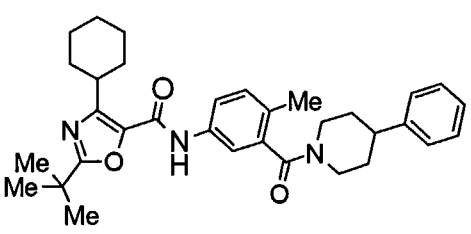
実施例 366-(3) で得られた 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (15.8 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (12.7 mg)、実施例 205-(2)で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(20.0 mg)、および 1-メチルイミダゾール (12.3 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮で得られた残渣を逆相分取高速液体クロマトグラフィー (Gilson 社 UniPoint システム, 資生堂製カラム Capcellpak C18 UG120 20 x 50 mm) に付し、0.1 % トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル－水 (5 : 95～100 : 0, v/v) で溶出する画分を減圧濃縮して、2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(13.1 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 2.45 分)

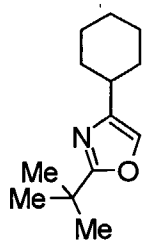
MS (ESI+, m/e) 540 (M+H)

実施例 367

2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



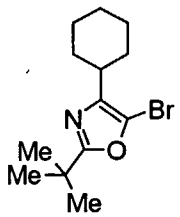
(1) 2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール



2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン (16.5 g) およびピバルアミド (8.4 g) から実施例 366-(1) と同様にして、2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール(6.0 g) を得た。

MS (ESI+, m/e) 208 (M+H)

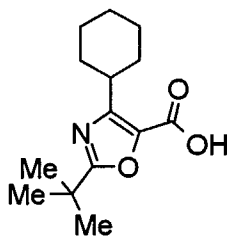
(2)5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール



実施例 367-(1) で得られた 2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール (6.0 g)および臭素 (4.6 g) から実施例 366-(2) と同様にして、5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール (6.9 g) を得た。

MS (ESI+, m/e) 286 (M)

(3) 2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸

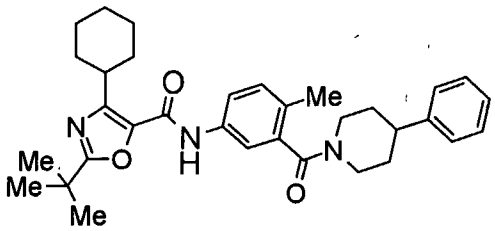


実施例 367-(2) で得られた 5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール (6.4 g)、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 15.5

ml)および二酸化炭素から実施例 366-(3)と同様にして、2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(2.2 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26-1.41 (3 H, m), 1.41 (9 H, s), 1.58 - 1.84 (7 H, m), 3.22 (1 H, tt, J=11.6, 3.7 Hz)

(4) 2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



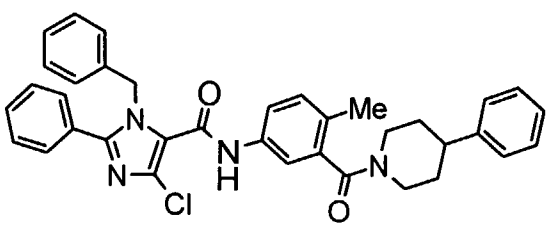
実施例 367-(3) で得られた2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (15.1 mg) と実施例 205-(2)で得られた4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(20.0 mg) から実施例 366-(4) と同様にして、2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(15.0 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 90% (保持時間 2.53 分)

MS (ESI+, m/e) 528 (M+H)

実施例 368

1-ベンジル-4-クロロ-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

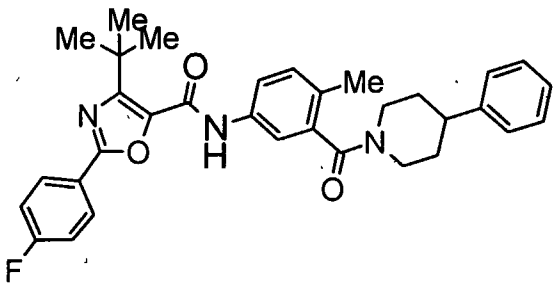
EP 80-106914 に記載の方法で得られた 1-ベンジル-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (18.8 mg)、および実施例 205-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (20.0 mg) から実施例 366-(4) と同様にして 1-ベンジル-4-クロロ-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (7.5 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 2.28 分)

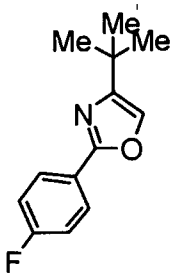
MS (ESI+, m/e) 589 (M+H)

実施例 369

4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



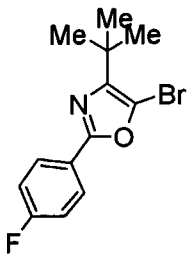
(1) 4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール



1-ブロモピナコロン (7.2 g) および 4-フルオロベンズアミド (5.6 g) から実施例 366-(1) と同様にして、4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール(3.9 g) を得た。

MS (ESI+, m/e) 220 (M+H)

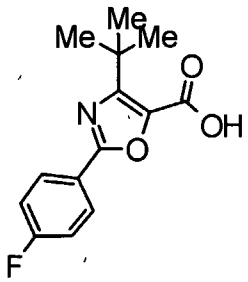
(2) 5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール



実施例 369-(1) で得られた 4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール (6.9 g)および臭素 (5.1 g) から実施例 366-(2) と同様にして、5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール (6.6 g) を得た。

MS (ESI+, m/e) 298 (M)

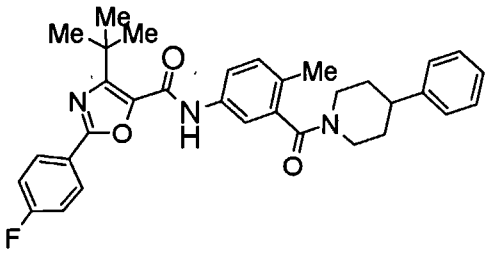
(3) 4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸



実施例 369-(2) で得られた 5-ブロモ-4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール (6.6 g)、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 15.3 ml) および二酸化炭素から実施例 366-(3) と同様にして、4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(3.2 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (9 H, s), 7.36 - 7.43 (2 H, m), 8.04 - 8.10 (2 H, m)

(4) 4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



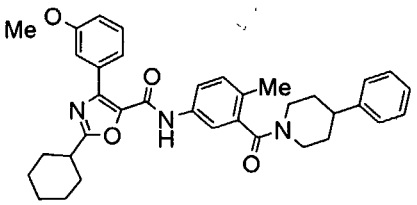
実施例 369-(3) で得られた 4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (15.8 mg) と実施例 205-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (20.0 mg) から実施例 366-(4) と同様にして、4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(13.6 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 85% (保持時間 2.54 分)

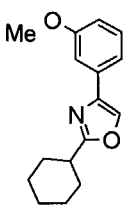
MS (ESI+, m/e) 540 (M+H)

実施例 370

2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



(1) 2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール



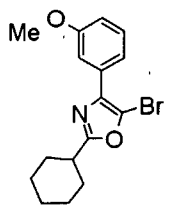
28% アンモニア水 (150 ml) にシクロヘキサンカルボニルクロリド (12.0 g) の テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を 0℃で滴下した。室温で 3 時間撹

拌後、水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮によりシクロヘキサンカルボキサミド(10.3 g)を得た。

得られたシクロヘキサンカルボキサミド(5.6 g)と2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン(10.0 g)から実施例366-(1)と同様にして、2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール(4.5 g)を得た。

MS (ESI+, m/e) 258 (M+H)

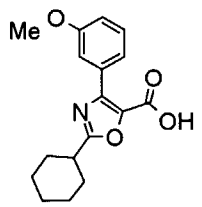
(2) 5-ブロモ-2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール



実施例370-(1)で得られた2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール(4.5 g)および臭素(2.8 g)から実施例366-(2)と同様にして、5-ブロモ-2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール(5.0 g)を得た。

MS (ESI+, m/e) 337 (M+H)

(3) 2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸



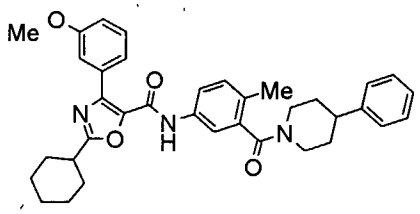
実施例370-(2)で得られた5-ブロモ-2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール(5.0 g)、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 10.1 ml)および二酸化炭素から実施例366-(3)と同様にして、2-シクロヘキ

シル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(2.4 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 - 2.16 (10 H, m), 2.88 - 2.99 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 6.96 - 7.00 (1 H, m), 7.31 - 7.37 (1 H, m), 7.61 - 7.63(2 H, m)

MS (ESI+, m/e) 302 (M+H)

(4) 2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



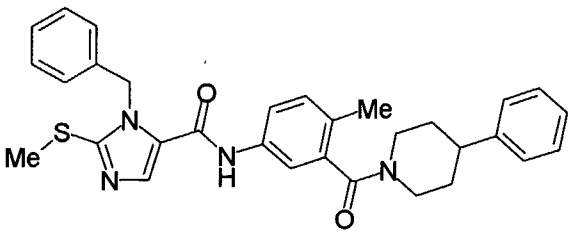
実施例 370-(3) で得られた 2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (18.0 mg) および実施例 205-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (20.0 mg)から実施例 366-(4) と同様にして、2-シクロヘキシル-4-(3-メトキシフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(17.3 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 2.48 分)

MS (ESI+, m/e) 578 (M+H)

実施例 371

1-ベンジル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

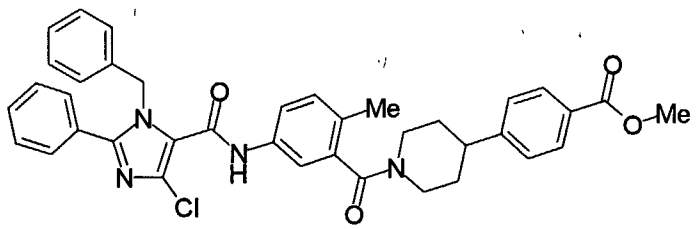
1-ベンジル-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (14.9 mg) と、実施例 205- (2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(20.0 mg)から実施例 366-(4) と同様にして、1-ベンジル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-2-(メチルチオ)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (22.8 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 2.15 分)

MS (ESI+, m/e) 525 (M+H)

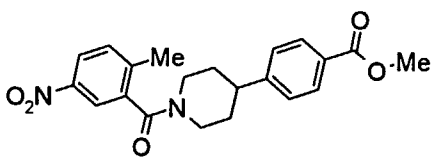
実施例 372

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチルトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

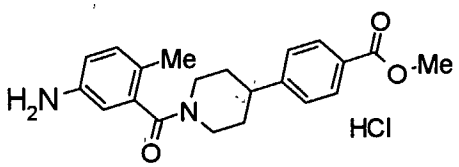
(1) 4-[1-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (1.4 g)、4-ピペリジン-4-イル安息香酸メチル (1.7 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(2.2 g)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.8 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液を室温で2時間攪拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(2.6 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 - 1.87 (3 H, m), 1.93 - 2.04 (1 H, m), 2.40 (3 H, d, J=28.26 Hz), 2.74 - 2.90 (2 H, m), 2.98 - 3.24 (1 H, m), 3.47 (1 H, d, J=13.56 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.91 (1 H, d, J=13.56 Hz), 7.17 -7.26 (2 H, m), 7.35 (1 H, d, J=8.29 Hz), 7.93 (2 H, d, J=8.10 Hz), 7.97 - 8.12(2 H, m)

(2) 4-[1-(5-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩

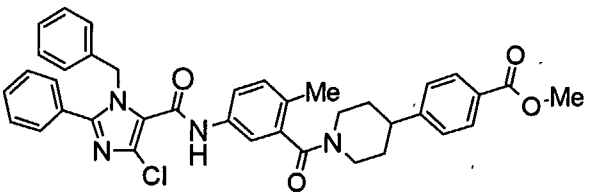


実施例372-(1)で得られた4-[1-(2-メチル-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (2.6 g) を酢酸エチル (30 ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で10% Pd-C (0.15 g) を加えた。水素ガスを導入後、室温で18時間撹拌した。触媒を除去した後、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液 (5 ml) を滴下した。室温で30分間攪拌した後、析出した4-[1-(5-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(2.7 g) の白色結晶を濾過により得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 - 1.84 (3 H, m), 1.84 - 1.97 (1 H, m), 2.13 - 2.37 (3 H, m), 2.83 - 2.99 (2 H, m), 3.09 - 3.24 (1 H,

m), 3.28 -3.43 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.70 (1 H, d, J=12.06 Hz), 7.20 - 7.56 (5 H, m), 7.91 (2 H, d, J=8.10 Hz), 10.20 (3 H, s)

(3) 4-[1-(5-{[(1-ベンジル-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチルトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

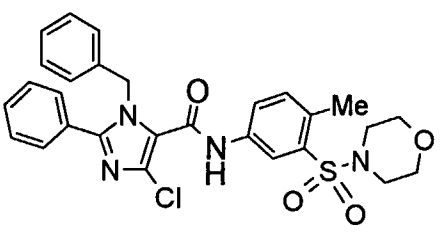
EP 80-106914 に記載の方法で得られた 1-ベンジル-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 (18.8 mg) と実施例 372-(2)で得られた 4-[1-(5-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (23.3 mg) から実施例 366-(4) と同様にして、4-[1-(5-{[(1-ベンジル-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチルトリフルオロ酢酸塩 (5.8 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 95% (保持時間 2.22 分)

MS (ESI+, m/e) 647 (M+H)

実施例 373

1-ベンジル-4-クロロ-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩



CF_3COOH

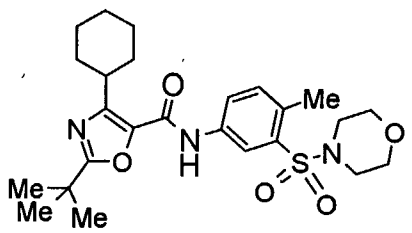
EP 80-106914 に記載の方法で得られた 1-ベンジル-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸（18.8 mg）および実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（15.4 mg)から実施例 366-(4) と同様にして、1-ベンジル-4-クロロ-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩（1.8 mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 95%（保持時間 2.11 分）

MS（ESI+, m/e）551（M+H）

実施例 374

2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



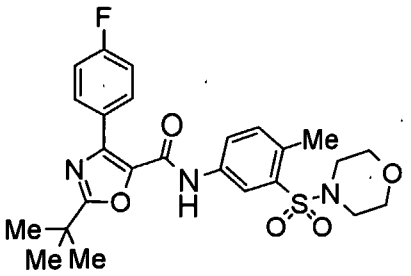
実施例 367-(3) で得られた 2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸（15.1 mg）および実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（15.4 mg）から実施例 366-(4) と同様にして、2-tert-ブチル-4-シクロヘキシル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(7.8 mg)を得た。

HPLC（220 nm）純度 100%（保持時間 2.38 分）

MS（ESI+, m/e）490（M+H）

実施例 375

2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



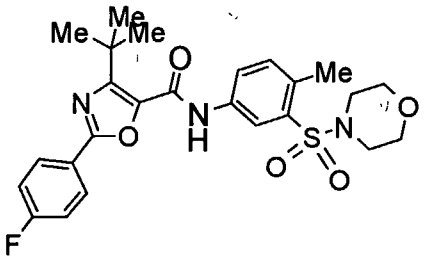
実施例 366-(3) で得られた 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (15.8 mg) および実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (15.4 mg) から実施例 366-(4) と同様にして、2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(6.2 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 2.29 分)

MS (ESI+, m/e) 502 (M+H)

実施例 376

4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



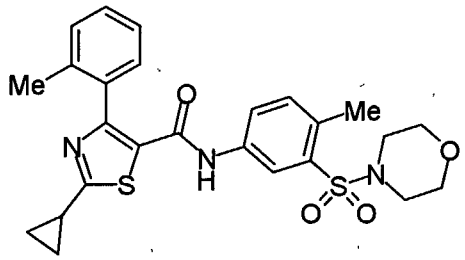
実施例 369-(3) で得られた 4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (15.8 mg)および実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (15.4 mg) から実施例 366-(4) と同様にして、4-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド(5.9 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 2.40 分)

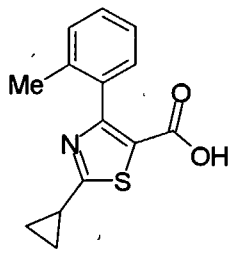
MS (ESI+, m/e) 502 (M+H)

実施例 377

2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド



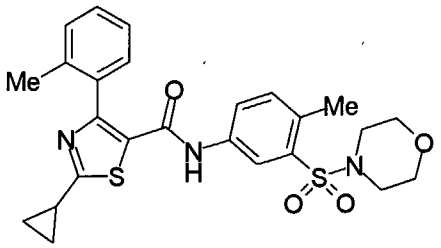
(1) 2-シクロプロピル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



実施例 365-(1)、(2) と同様にして、2-クロロ-3-(2-メチルフェニル)-3-オキソプロパン酸エチル (2.4g) とシクロプロパンカルボチオアミド(1.11g)を用いて、2-シクロプロピル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(1.0 g) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15-1.26 (4 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.29-2.38 (1 H, m, J=7.9, 7.9, 5.2, 5.0 Hz), 7.17-7.32 (4 H, m)

(2) 2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

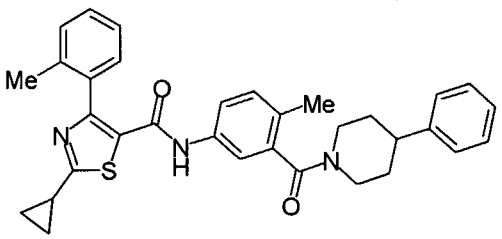


実施例 365-(3) と同様にして、実施例 377-(1) で得られた 2-シクロプロピル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(104mg)と実施例 1-(4) で得た 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(103mg) を用いて 2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド(169mg)をアモルファスとして得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16-1.29 (4 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.37 (1 H, tt, J=8.0, 5.1 Hz), 2.53 (3 H, s), 3.13 (4 H, dd, J=5.7, 4.0 Hz), 3.70-3.75 (4 H, m), 7.16 (2 H, d, J=1.3 Hz), 7.25-7.30 (1 H, m), 7.38-7.46 (3 H, m), 7.49-7.56 (2 H, m)

実施例 378

2-シクロプロピル-4-(2-メチルフェニル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド



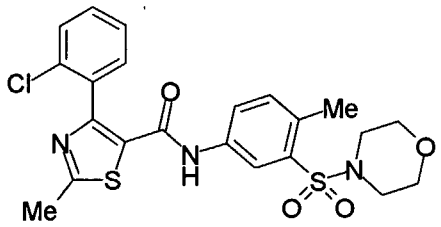
実施例 365-(3) と同様にして、実施例 377-(1) で得られた 2-シクロプロピル-4-(2-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (104mg) と実施例 205-(2)で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (132mg) を用いて、2-シクロプロピル-4-(2-メチルフェニ

ル)-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド（172mg）をアモルファスとして得た。

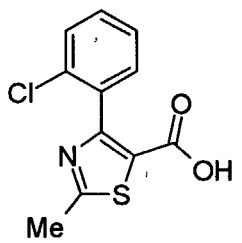
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12-1.29 (4 H, m), 1.41-1.60 (1 H, m), 1.76 (2 H, d, J=11.1 Hz), 2.00 (1 H, d, J=13.4 Hz), 2.21 (4 H, s), 2.25-2.43 (2 H, m), 2.68-2.90 (2 H, m), 2.96-3.14 (1 H, m), 3.47-3.61 (1 H, m), 4.92 (1 H, d, J=12.8 Hz), 6.65-7.52 (13 H, m)

実施例 379

4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド



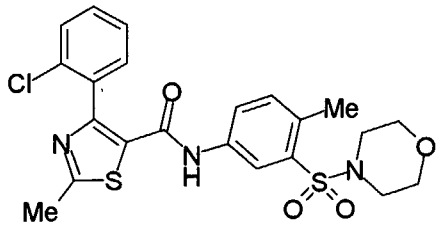
(1) 4-(2-クロロフェニル)- 2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



実施例 365-(1)、(2) と同様にして、2-クロロ安息香酸（15.66ｇ）から4-(2-クロロフェニル)- 2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（0.597ｇ）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.77 (3 H, s), 7.26-7.39 (3 H, m), 7.41-7.46 (1 H, m), 8.76 (1 H, s)

(2) 4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

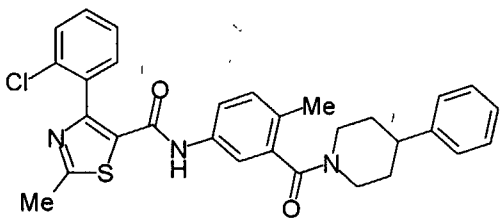


実施例 365-(3) と同様にして実施例 379-(1) で得られた 4-(2-クロロフェニル)- 2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (101mg) と実施例 1-(4)で得た 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (103mg) を用いて 4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミドを合成し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより (190mg) の結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.55 (3 H, s), 2.80 (3 H, s), 3.12-3.17 (4 H, m), 3.70-3.75 (4 H, m), 7.19-7.24 (2 H, m), 7.30-7.34 (1 H, m), 7.50-7.64 (5 H, m)

実施例 380

4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

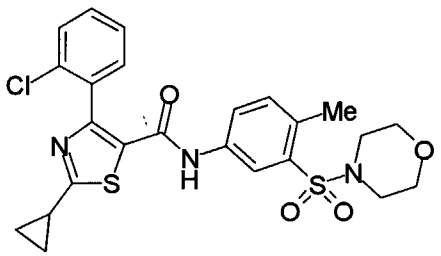


実施例 365-(3) と同様にして実施例 379-(1) で得られた 4-(2-クロロフェニル)- 2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (101mg) と実施例 205-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (132mg) を用いて、4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (165mg) をアモルファスとして得た。

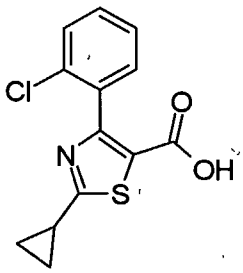
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44-1.58 (1 H, m), 1.70-1.85 (2 H, m), 1.95-2.07 (1 H, m), 2.27 (3 H, d, J=29.2 Hz), 2.69-2.91 (5 H, m), 3.06 (1 H, br), 3.56 (1 H, br), 4.92 (1 H, d, J=11.7 Hz), 6.83-7.65 (13 H, m)

実施例 381

4-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド



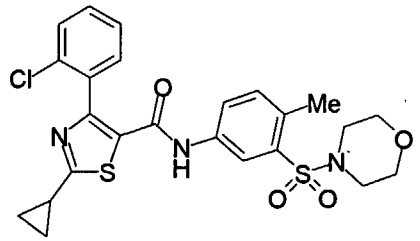
(1) 4-(2-クロロフェニル)- 2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



実施例 365-(1)、(2)と同様にして、2-クロロ安息香酸 (15.66g) 、シクロプロパンカルボチオアミド (1.11g) を用いて、4-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (1.11 g) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.15-1.28 (4 H, m), 2.31-2.40 (1 H, m), 7.26-7.37 (3 H, m), 7.40-7.45 (1 H, m)

(2) 4-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

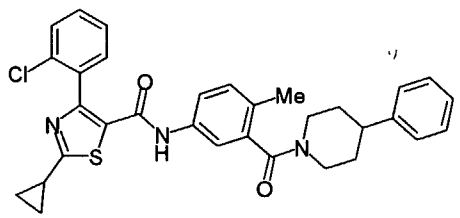


実施例 365-(3) と同様にして、実施例 381-(1) で得られた 4-(2-クロロフェニル)- 2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (112mg) と実施例 1-(4) で得た 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (103mg) を用いて、4-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (173mg) をアモルファスとして得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16-1.29 (4 H, m), 2.33-2.42 (1 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.15 (4 H, dd, J=5.7, 4.0 Hz), 3.70-3.75 (4 H, m), 7.16 (1 H, s), 7.18-7.22 (1 H, m), 7.28-7.33 (1 H, m), 7.45-7.64 (5 H, m)

実施例 382

4-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

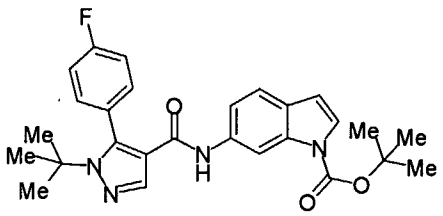


実施例 365-(3) と同様にして実施例 381-(1) で得られた 4-(2-クロロフェニル)- 2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (112mg) と実施例 205-(2) で得られた 4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩 (132mg) を用いて、4-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (184mg) をアモルファスとして得た。

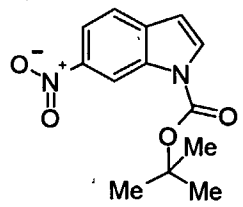
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13-1.29 (4 H, m), 1.51 (1 H, br), 1.66-1.84 (2 H, m), 2.00 (1 H, d, J=12.8 Hz), 2.19-2.42 (4 H, m), 2.69-2.89 (2 H, m), 3.05 (1 H, br), 3.55 (1 H, br), 4.92 (1 H, d, J=12.6 Hz), 6.82-7.63 (13 H, m)

実施例 383

6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル



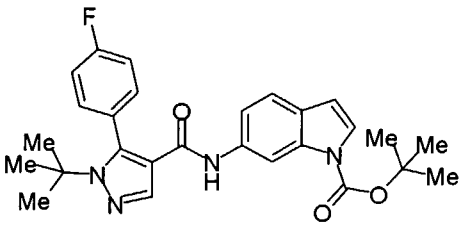
(1) 6-ニトロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル



6-ニトロインドール (5.0 g) のアセトニトリル (50ml) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (13.46 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (1.88 g) を加え、2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルで希釈して塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、6-ニトロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (7.64 g) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (9 H, s), 6.66-6.70 (1 H, m), 7.61-7.66 (1 H, m), 7.86 (1 H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (1 H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 9.09 (1 H, d, J=0.9 Hz)

(2) 6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

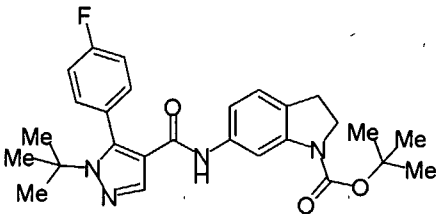


実施例 383-(1) で得られた 6-ニトロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (7.64g) 、鉄 (8.13g) 、塩化カルシウム (1.62g) 、エタノール (100ml) と水 (20ml) の懸濁液を 16 時間加熱還流した。放冷後、反応液をセライトろ過により、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈して炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル〕で精製することにより、粗精製の 6-アミノ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.83g) を得た。1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (4.76g) 、DMF (5 滴) の THF (50ml) 溶液にオキザリルクロリドを滴下した後、2 時間撹拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣を THF (20ml) に溶解し、6-アミノ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.83g) とトリエチルアミン (4.6ml) の THF (30ml) 溶液に氷冷下で滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して、結晶をろ去した。ろ液を減圧濃縮した後、6-ニトロ-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (7.64g) を結晶として得た。残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.83g) を結晶として得た。

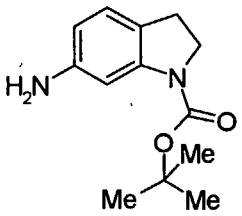
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.67 (9 H, s), 6.45 (1 H, d, J=3.8 Hz), 6.83 (2 H, s), 7.27-7.36 (3 H, m), 7.47-7.53 (3 H, m), 8.08 (1 H, s), 8.22 (1 H, s)

実施例 384

6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)インドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル



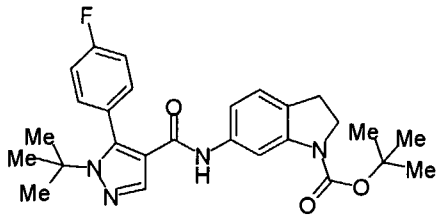
(1) 6-アミノインドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル



6-ニトロインドリン (11.5g) 、二炭酸ジ-tert-ブチル (30.58g) 、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (70ml) 、エタノール (70ml) と THF (70ml) の混合物を室温で 3 日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈して水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られ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-酢酸エチル〕で粗精製した。残渣、Pd/C (2g) 、THF (50ml) と EtOH (100ml) の混合物を水素気流下 3 日間撹拌した。不溶物をろ去した後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、6-アミノインドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル (10.32g) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1.55 (9 H, s), 2.96 (2 H, t, J=8.7 Hz), 3.61 (2 H, s), 3.93 (2 H, t, J=8.5 Hz), 6.27 (1 H, dd, J=7.9, 2.3 Hz), 6.89 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.19-7.48 (1 H, m)

(2) 6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)インドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル

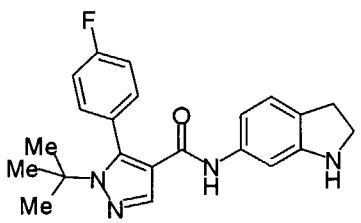


実施例 384-(1) で得られた 6-アミノインドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル (117mg) 、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (131mg) 、WSC (125mg) と HOBt (100mg) の DMF 溶液を 19 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル〕で精製し、6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)インドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル (164mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.56 (9 H, s), 2.98 (2 H, t, J=7.7 Hz), 3.92 (2 H, t, J=8.4 Hz), 6.77 (1 H, s), 6.96 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.34 (3 H, m), 7.37-7.50 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

実施例 385

1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



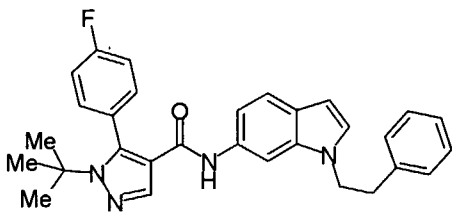
実施例 384-(2) で得られた 6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)インドリン-1-カルボン酸 tert-ブ

チル（3.56g）の酢酸エチル(40ml)－THF（4ml）混合溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液（14.3ml）を加え9時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応液を酢酸エチルで希釈して飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（2.43g）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.92 (2 H, t, J=8.3Hz), 3.51 (2 H, t, J=8.3 Hz), 3.74 (1 H, s), 6.05 (1 H, dd, J=7.9, 1.9 Hz), 6.58 (1 H, s), 6.84-6.91 (2 H, m), 7.24-7.32 (2 H, m), 7.47 (2 H, ddd, J=11.6, 5.1, 2.8 Hz), 8.03-8.08 (1 H, m)

実施例386

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



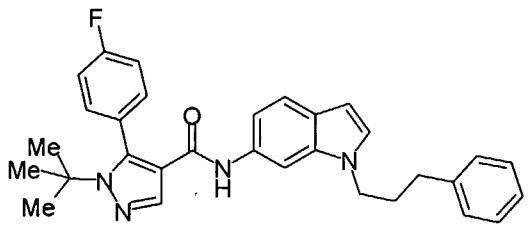
実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（94mg）のキシレン（4ml）溶液に、(2-ブロモエチル)ベンゼン（0.081ml）とエチルジイソプロピルアミン（0.065ml）を加え、窒素気流下で20時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣のトルエン（10ml）溶液にPdBlack（27 mg）とPd/C（27 mg）を加え20時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル〕で精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンより再結晶して、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (38mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 3.06 (2 H, t, J=7.2Hz), 4.29 (2 H, t, J=7.3 Hz), 6.04 (1 H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 6.29 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.73-6.79 (2 H, m), 7.01-7.08 (2 H, m), 7.20-7.28 (3 H, m), 7.34 (3 H, td, J=8.7, 2.3 Hz), 7.48-7.57 (2 H, m), 8.05-8.14 (2 H, m)

実施例 387

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

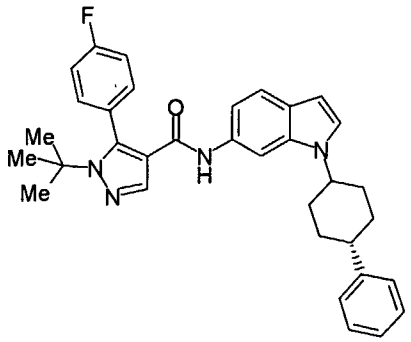


実施例 386 と同様にして、実施例 385 で得られた 1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(151mg)と(3-ブロモプロピル)ベンゼン(119mg) より、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(3-フェニルプロピル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (111mg) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.14 (2 H, qd, J=7.4, 7.3 Hz), 2.56-2.63 (2 H, m), 4.09 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.04 (1 H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.37-6.40 (1 H, m), 6.75 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.13-7.21 (3 H, m), 7.24-7.39 (5 H, m), 7.52 (2 H, ddd, J=11.6, 5.1, 2.8 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)

実施例 388

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[-1-(trans-4-フェニルシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

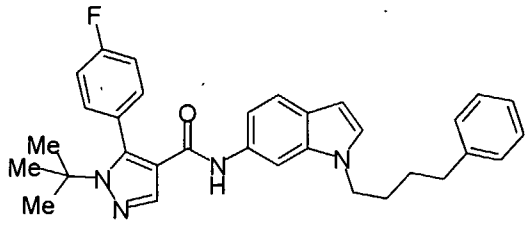


実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（151mg）と4-フェニルシクロヘキサノン（77mg）の酢酸（3ml）溶液にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム（188mg）を加え、24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈して、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣のトルエン（5ml）溶液にPdBlack（170 mg）とPd/C（200 mg）を加え2日間加熱還流した。不溶物をろ去した後、減圧濃縮した。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-酢酸エチル〕で精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンより再結晶して1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(trans-4-フェニルシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（27mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (10 H, s), 1.90-2.20 (8 H, m), 2.93-3.02 (1 H, m), 4.45-4.54 (1 H, m, J=7.1, 7.1, 3.8, 3.4 Hz), 6.01 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.37 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.74 (1 H, s), 7.18-7.25 (2 H, m), 7.30-7.39 (7 H, m), 7.50-7.57 (2 H, m), 8.08 (1 H, s), 8.13 (1 H, s)

実施例389

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

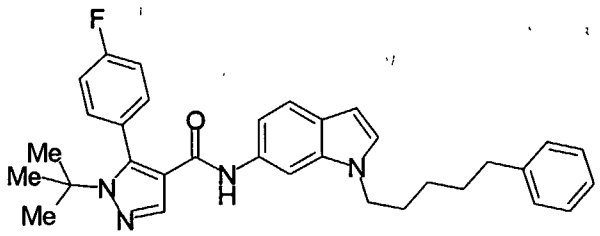


実施例386と同様にして、実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（151mg）と(4-ブロモブチル)ベンゼン（128mg）より、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（73mg）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.57-1.66 (2 H, m), 1.78-1.89 (2 H, m), 2.59 (2 H, t, J=7.6 Hz), 4.06 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.03 (1 H, dd, J=8.5, 1.9 Hz), 6.36 (1 H, dd, J=3.1, 0.8 Hz), 6.74 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.10-7.19 (3 H, m), 7.22-7.37 (5 H, m), 7.52 (2 H, ddd, J=11.6, 5.1, 2.8 Hz), 8.00 (1 H, s), 8.13 (1 H, s)

実施例390

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



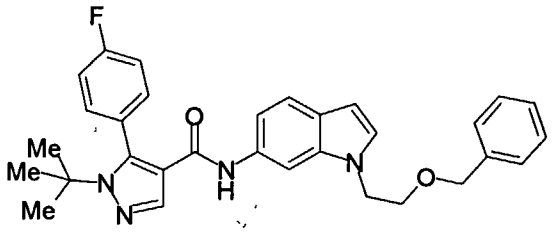
実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（151 mg）のキシレン（4 ml）溶液に、(5-ブロモペンチル)ベンゼン（170 mg）とエチルジイソプロピルアミン（0.105 ml）を加え、窒素気流下で12時間加熱還流した。反応液にPd Black（170 mg）とPd/C（200 mg）を加え酸素気流下で24時間加熱還流した。不溶物をろ去した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル〕で精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンより再結晶して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（47 mg）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26-1.39 (2 H, m), 1.48 (8 H, s), 1.64 (2 H, ddd, J=15.4, 8.3, 7.9 Hz), 1.77-1.87 (2 H, m, J=7.5, 7.5, 7.4, 7.2Hz), 2.53-2.60 (2 H, m), 4.04 (2 H, t, J=7.2 Hz), 6.02 (1 H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.36 (1 H, dd, J=3.0, 0.8 Hz), 6.73 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.11-7.19 (3 H, m), 7.23-7.38 (5 H, m), 7.49-7.56 (2 H, m), 8.01 (1 H, s), 8.13(1 H, s)

実施例391

N-{1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1H-インドール-6-イル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



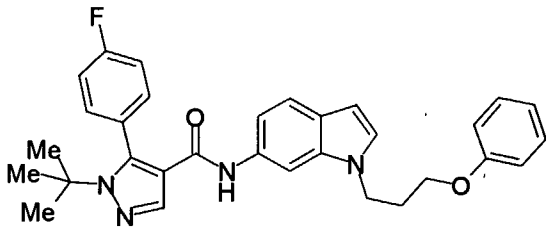
実施例386と同様にして、実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（151mg）と[(2-ブロモエトキシ)メチル]ベンゼン（0.127ml）より、N-{1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1H-インドール-6-イル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（73mg）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 3.76 (2 H, t, J=5.4Hz), 4.27 (2 H, t, J=5.5 Hz), 4.42 (2 H, s), 6.05 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.39 (1 H, dd, J=3.1, 0.8 Hz), 6.74 (1 H, s), 7.13 (1 H, d, J=3.2 Hz),

7.18-7.39 (8 H, m), 7.51 (2 H, ddd, J=11.6, 5.1, 2.8 Hz), 8.01 (1 H, s), 8.11(1 H, s)

実施例 392

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(3-フェノキシプロピル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

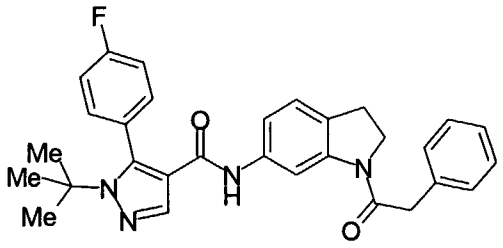


実施例 386 と同様にして、実施例 385 で得られた 1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (151mg) と(3-ブロモプロポキシ)ベンゼン (0.095ml) より、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(3-フェノキシプロピル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (118mg) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.25 (2 H, dq, J=6.3, 6.1 Hz), 3.83 (2 H, t, J=5.7 Hz), 4.31 (2 H, t, J=6.6 Hz), 6.05 (1 H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 6.34 (1 H, d, J=2.8 Hz), 6.73 (1 H, s), 6.87 (2 H, d, J=7.9Hz), 6.94 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.00 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.24-7.38 (5 H, m), 7.48-7.55 (2 H, m), 8.03 (1 H, s), 8.11 (1 H, s)

実施例 393

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(フェニルアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

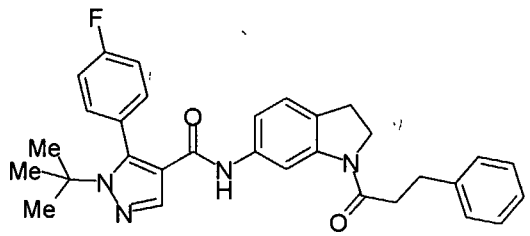


実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（189mg）、トリエチルアミン（0.105ml）のTHF（10ml）溶液にフェニルアセチルクロリド（0.079ml）を氷冷下で滴下した後、反応液を室温で16時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(フェニルアセチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（181mg）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 3.05 (2 H, t, J=8.3Hz), 3.79 (2 H, s), 4.01 (2 H, t, J=8.4 Hz), 6.83 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.39 (7 H, m), 7.44 (2 H, dd, J=8.6, 5.2 Hz), 7.51-7.61 (2 H, m), 7.99 (1 H, s)

実施例394

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(3-フェニルプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

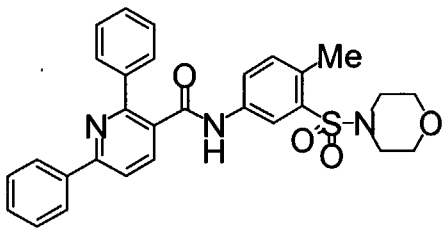


実施例393と同様にして、実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（151mg）と3-フェニルプロパノイルクロリド（0.071ml）より、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(3-フェニルプロパノイル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(181mg)を結晶として得た。

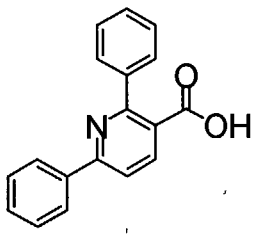
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.62-2.78 (2 H, m), 2.83-3.17 (4 H, m), 3.86-4.17 (2 H, m), 6.85 (1 H, s), 7.04 (1 H, t, J=8.3 Hz), 7.19-7.34 (7 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.5, 5.3 Hz), 7.52-7.58 (2 H, m), 8.01 (1 H, s)

実施例 395

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,6-ジフェニルニコチンアミド



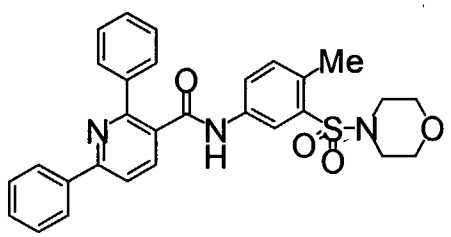
(1) 2,6-ジフェニルニコチン酸



Synlett (2003) pp1443-1446 に記載の方法で合成した 2,6-ジフェニルニコチン酸エチル (220 mg) のエタノール (40 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液(1.454 ml) および 1N 水酸化リチウム水溶液 (0.727 ml)を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.908ml) を加え、さらに 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、1N 塩酸で pH4 にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:2)で再結晶し、2,6-ジフェニルニコチン酸(150.1mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.42-7.55 (6 H, m), 7.65-7.74 (2 H, m), 7.80 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.10-8.19 (2 H, m), 8.31 (1 H, d, J=8.3 Hz)

(2) N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,6-ジフェニルニコチンアミド



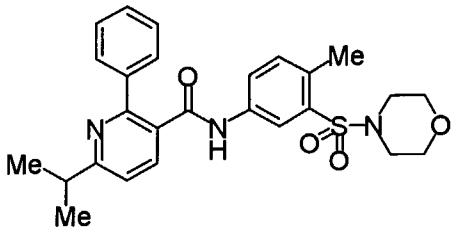
実施例 395-(1)で得た2,6-ジフェニルニコチン酸 (145.1 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.025 ml) のテトラヒドロフラン(7.5 ml) 溶液にオキザリルクロリド (0.360 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml)に溶かし、実施例 1-(4)で得た4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(195.1 mg) およびトリエチルアミン (0.753 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,6-ジフェニルニコチンアミド(208.9 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.07-3.23 (4 H, m), 3.67-3.81 (4 H, m), 7.03 (1 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.39-7.57 (8 H, m), 7.75-7.84 (2 H, m), 7.88 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (2 H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.30 (1 H, d, J=8.3 Hz)

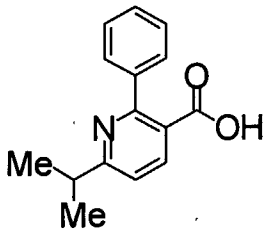
融点: 200.6-200.7℃

実施例 396

6-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニルニコチンアミド



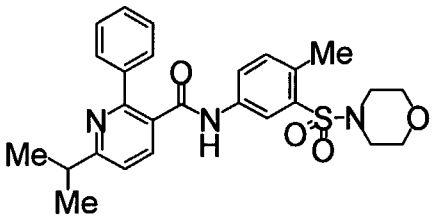
(1) 6-イソプロピル-2-フェニルニコチン酸



Synlett (2003) pp1443-1446に記載の方法で合成した6-イソプロピル-2-フェニルニコチン酸エチル (173.1 mg) のエタノール(5 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.93 ml) および1N水酸化リチウム水溶液 (0.643 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.93 ml) を加え、さらに5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、1N塩酸でpH4にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1)→酢酸エチル〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、6-イソプロピル-2-フェニルニコチン酸 (41.3 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 (6 H, d, J=7.0 Hz), 3.18 (1 H, quint, J=7.0 Hz), 7.23 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (3 H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 7.55-7.65(2 H, m), 8.14 (1 H, d, J=8.1 Hz)

(2) 6-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニルニコチンアミド



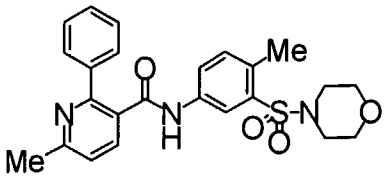
実施例 396-(1)で得た6-イソプロピル-2-フェニルニコチン酸 (39.7 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液にオキザリルクロリド (0.10 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (5 ml)に溶かし、実施例1-(4)で得た4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(46.4 mg) およびトリエチルアミン (0.180 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－3:7)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、6-イソプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニルニコチンアミド(38.6 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (6 H, d, J=7.0 Hz), 2.56 (3 H, s), 3.09-3.17 (4 H, m), 3.20 (1 H, quint, J=7.0 Hz), 3.68 - 3.80 (4 H, m), 6.94(1 H, s), 7.22 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.36-7.43 (1 H, m), 7.43-7.52 (4 H, m), 7.66-7.76 (2 H, m), 8.14 (1 H, d, J=8.1 Hz)

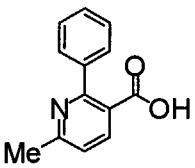
融点：144.9℃

実施例 397

6-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニルニコチンアミド

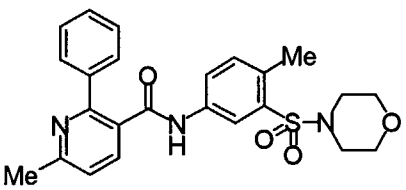


(1) 6-メチル-2-フェニルニコチン酸



Synlett (2003) pp1443-1446に記載の方法で合成した6-メチル-2-フェニルニコチン酸エチル (149.9 mg) のエタノール (10ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.11 ml) および1N水酸化リチウム水溶液 (0.621 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を、さらに5時間加熱還流した後、減圧下で濃縮した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗い、1N塩酸でpH4にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:2)で再結晶し、6-メチル-2-フェニルニコチン酸(41.7 mg) を白色結晶として得た。1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.67 (3 H, s), 7.22 (1 H, d, J=7.9Hz), 7.43 (3 H, dd, J=5.0, 1.8 Hz), 7.51-7.59 (2 H, m), 8.13 (1 H, d, J=7.9 Hz)

(2) 6-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニルニコチンアミド



実施例 397-(1)で得た6-メチル-2-フェニルニコチン酸 (41.7 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) のテトラヒドロフラン(5 ml) 溶液にオ

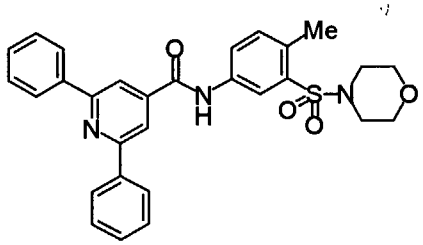
キザリルクロリド（0.110 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶かし、実施例1-(4)で得た4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(55.1 mg) およびトリエチルアミン（0.213 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:3)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、6-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2-フェニルニコチンアミド(28.0 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.56 (3 H, s), 2.69 (3 H, s), 3.09-3.19 (4 H, m), 3.68-3.82 (4 H, m), 6.94 (1 H, s), 7.19-7.24 (1 H, m), 7.30(1 H, d, J=7.9 Hz), 7.33-7.40 (1 H, m), 7.42-7.53 (4 H, m), 7.63-7.70 (2 H, m), 8.14 (1 H, d, J=8.3 Hz)

融点：178.7-181.1℃

実施例398

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,6-ジフェニルイソニコチンアミド



2,6-ジフェニルイソニコチン酸（122.5 mg）およびN,N-ジメチルホルムアミド（0.02 ml）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液にオキザリルクロリド(0.20 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml)に溶かし、実施例1-(4)で得た4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(125.5 mg) およびトリエチルアミン（0.484

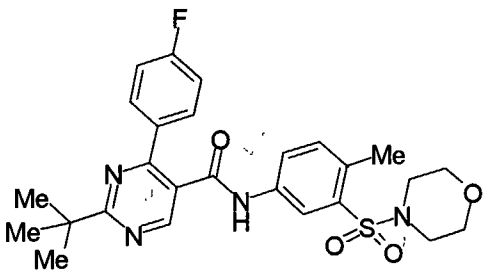
ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-2,6-ジフェニルイソニコチンアミド(104.7 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.57 (3 H, s), 3.01-3.15 (4 H, m), 3.57-3.74 (4 H, m), 7.47-7.66 (7 H, m), 8.07 (1 H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 8.25-8.36 (5 H, m), 8.38 (2 H, s), 10.88 (1 H, s)

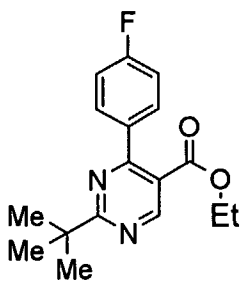
融点：178.5-179.0℃

実施例399

2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド



(1) 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル

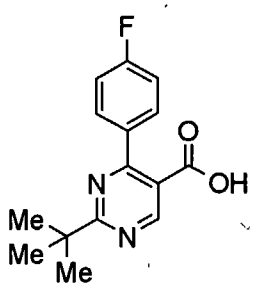


(p-フルオロベンゾイル）酢酸エチル（3.0 g）とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（2.84 ml）のトルエン（30 ml）溶液を70℃で窒素雰

囲気下で20時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(15 ml)に溶解し、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液（4.86 g）およびtert-ブチルカルバミジン塩酸塩（1.95 g）を加えた。10分撹拌後、不溶物をろ去してろ液を4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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-酢酸エチル(86:14-80:20)〕で精製することにより2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル（3.9 g）を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.45 (9 H, s), 4.25 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.10-7.18 (2 H, m), 7.60-7.70 (2 H, m), 9.01 (1 H, s)

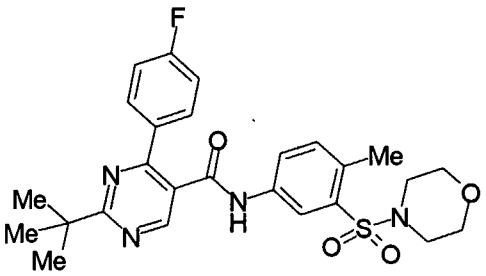
(2) 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸



実施例 399-(1)で得られた2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル（2.0 g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml）およびエタノール（20 ml）の混合物を50℃ で2時間撹拌した。室温で反応液に1N 塩酸を加えた後30分撹拌し、結晶をろ取することにより2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸(1.64 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 7.10-7.20 (2 H, m), 7.68-7.75 (2 H, m), 9.19 (1 H, s)

(3) 2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド

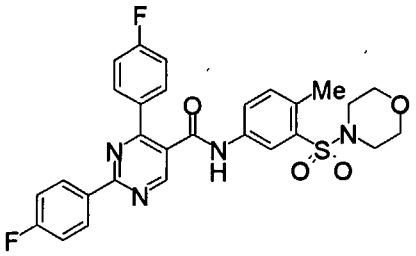


実施例399-(2)で得られた2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸 (0.2 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (83 μl) を室温で滴下した。同温度で2時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例1-(4) で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.19 g)、トリエチルアミン (0.14 ml) およびTHF (3ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で3時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2-tert-ブチル-4-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド(0.33 g) を淡黄色結晶として得た。

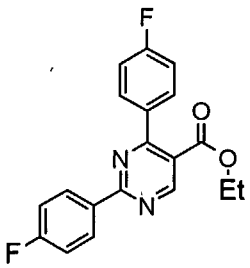
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.59 (3 H, s), 3.11-3.20 (4 H, m), 3.70-3.80 (4 H, m), 7.10-7.34 (4 H, m), 7.60-7.68 (2 H, m), 7.83-7.90 (2 H, m), 9.01 (1 H, s)

実施例400

2,4-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド



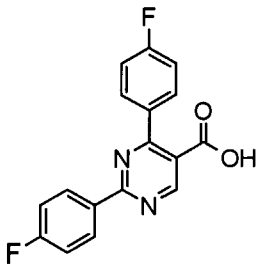
(1) 2,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル



(p-フルオロベンゾイル) 酢酸エチル (3.0 g) とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2.84 ml) のトルエン (30 ml) 溶液を70℃で窒素雰囲気下で20時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール(15 ml)に溶解し、ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (4.86 g) および文献記載の方法 (Syntheticcommun.,26(23), 4351(1996)) により合成した4-フルオロベンゼンカルボキシイミダミド酢酸塩 (2.83 g) を加えた。10分撹拌後、不溶物をろ去してろ液を4時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、析出した結晶をろ取してエタノールで洗浄することにより2,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル(3.53 g) を淡緑色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.14-7.26 (8 H, m), 7.67-7.75 (4 H, m), 8.54-8.62 (4 H, m), 9.16 (1 H, s)

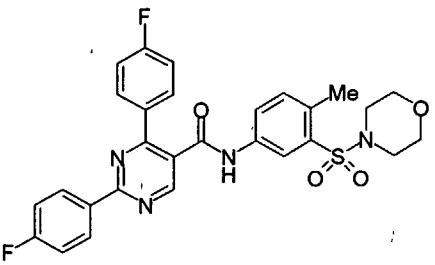
(2) 2,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸



実施例 400-(1)で得られた 2,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸エチル (3.0 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (13ml) およびエタノール (40 ml) の混合物を 45℃ で 2 時間撹拌した。室温で反応液に 1N 塩酸を加えた後 30 分撹拌し、結晶をろ取することにより 2,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸(2.63 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.13-7.23 (4 H, m), 7.76-7.85 (2 H, m), 8.50-8.70 (2 H, m), 9.19 (1 H, s)

(3) 2,4-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド



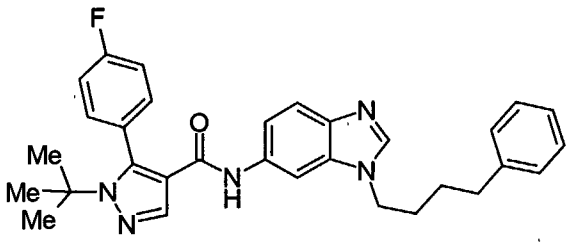
実施例 400-(2)で得られた 2,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボン酸 (0.2 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF(20 μl) およびオキザリルクロリド (73 μl) を室温で滴下した。同温度で 2 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.17 g)、トリエチルアミン (0.12 ml) および THF (3ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 3 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により

得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、2,4-ビス(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド(0.27 g) を淡茶色結晶として得た。

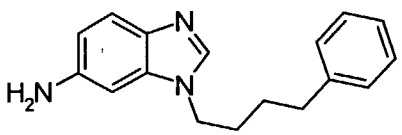
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (3 H, s), 3.08-3.20 (4 H, m), 3.68-3.80 (4 H, m), 7.19-7.40 (6 H, m), 7.62-7.72 (2 H, m), 7.87-7.97 (2 H, m), 8.54-8.63 (2 H, m), 9.12 (1 H, s)

実施例 401

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-アミン

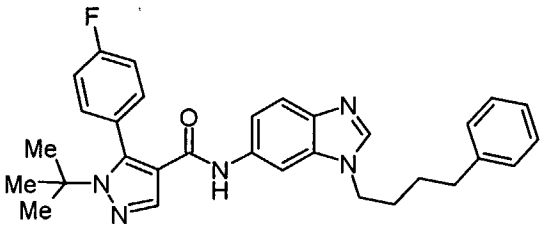


5-ニトロベンズイミダゾール (1.63g) 、4-ブロモブチルベンゼン (2.56 g) と炭酸カリウム (2.07 g) の DMF (20m l) 懸濁液を 80℃で 19 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル〕で粗精製し、6-ニトロ-1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾールと 5-ニトロ-1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾールの混合物 (2.83 g) を得た。この混合物をエタノール (30m l) に溶解し、10%Pd/C (50%含水) (0.5 g) を加えて水素気流下 20 時間撹拌した。不溶物をろ去し、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〕で精製し、1-(4-フ

エニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-アミン（0.58ｇ）を油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.81 - 1.93 (2 H, m), 2.64 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.68 (2 H, br), 4.04 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.58(1 H, d, J=2.1 Hz), 6.67 (1 H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.11 - 7.22 (3 H, m), 7.24 -7.31 (2 H, m), 7.56 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (1 H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

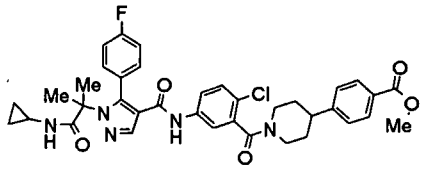


実施例393-（2）と同様に1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（105ｍｇ）と実施例401-(1)で得られた1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-アミン（106ｍｇ）より、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（139ｍｇ）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.49 (9 H, s), 1.57 - 1.70 (2 H, m), 1.83- 1.93 (2 H, m, J=7.6, 7.6, 7.4, 7.2 Hz), 2.61 (2 H, t, J=7.5 Hz), 4.11 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.08 (1 H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 6.82 (1 H, s), 7.10 - 7.20 (3 H, m), 7.23 - 7.38 (4 H, m), 7.50 - 7.56 (3 H, m), 7.76 (1 H, s), 8.12 (1 H, s), 8.20 (1 H, d, J=1.7 Hz)

実施例 402

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(シクロプロピルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

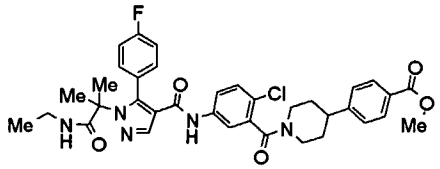


実施例 230-(8) で得られた 2-[4-({[4-クロロ-3-({4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 (0.25 g)、WSC (90 mg) およびシクロプロピルアミン (0.03 ml) の DMF (5 ml) 溶液を室温で 13 時間撹拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (45:55-20:80)〕により精製しヘキサン－酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(シクロプロピルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (0.17 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.30-0.39 (2 H, m), 0.51-0.61 (2 H, m), 1.53-1.81 (3 H, m), 1.90 (1 H, d, J=13.4 Hz), 2.40-2.48 (1 H, m), 2.79-2.97 (2 H, m), 3.07-3.41 (8 H, m), 3.84 (3 H, d, J=2.3 Hz), 4.65 (1 H, d, J=12.4 Hz), 7.17-7.27 (2 H, m), 7.28-7.45 (5 H, m), 7.53-7.68 (3 H, m), 7.90 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (1 H, d, J=2.8 Hz), 9.92 (1 H, d, J=6.6 Hz)

実施例 403

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

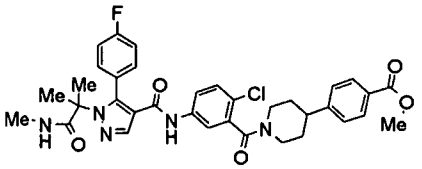


実施例230-(8)で得られた2-[4-({[4-クロロ-3-({4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 (0.25 g)、WSC (90 mg) および2M エチルアミン THF溶液 (0.21 ml)のDMF (5 ml) 溶液を室温で13 時間撹拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (45:55-20:80)〕により精製しヘキサン－酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (0.227 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.39-1.96 (4 H, m), 2.80-3.00 (4 H, m), 3.05-3.41 (8 H, m), 3.84 (3 H, d, J=2.3 Hz), 4.65 (1 H, d, J=14.7 Hz), 7.16-7.25 (2 H, m), 7.27-7.34 (2 H, m), 7.35-7.45 (3 H, m), 7.47-7.68 (3 H, m), 7.90 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.16 (1 H, d, J=3.2 Hz), 9.93 (1 H, d, J=6.6 Hz)

実施例404

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

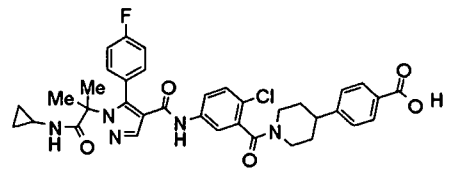


実施例230-(8) で得られた2-[4-({[4-クロロ-3-({4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]アミノ}カルボニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン酸 (0.25 g)、WSC (90 mg) および2M メチルアミン THF溶液 (0.21 ml) のDMF (5 ml) 溶液を室温で13 時間撹拌した。反応液に1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (45:55-20:80)〕により精製しヘキサン－酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (0.17 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38-1.95 (4 H, m), 2.43 (3 H, d, J=4.5 Hz), 2.78-3.41 (10 H, m), 3.84 (3 H, d, J=2.3 Hz), 4.65 (1 H, d, J=11.7 Hz), 7.17-7.33 (4 H, m), 7.35-7.69 (6 H, m), 7.90 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.17 (1 H, d, J=3.2 Hz), 9.92 (1 H, d, J=6.6 Hz)

実施例405

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(シクロプロピルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

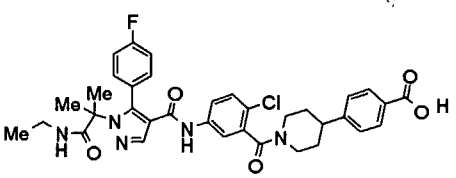


実施例402で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(シクロプロピルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.126 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml)及びエタノール(5 ml)の混合物を40℃で5時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて室温で終夜撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄、減圧乾燥することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(シクロプロピルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.107 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.31-0.39 (2 H, m), 0.51-0.61 (2 H, m), 1.38-1.81 (3 H, m), 1.84-1.96 (1 H, m), 2.41-2.50 (1 H, m), 2.79-2.97 (2 H, m), 3.05-3.50 (8 H, m), 4.65 (1 H, d, J=12.8 Hz), 7.16-7.46 (7 H, m), 7.53-7.68 (3 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (1 H, d, J=3.4 Hz), 9.92 (1 H, d, J=6.2 Hz)

実施例406

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



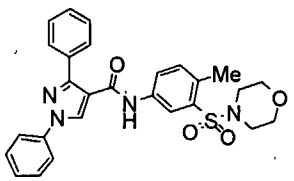
実施例403で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(0.176 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml)及びエタノール(5 ml)の混合物を40℃で5時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて室温で1時間撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄、減圧乾燥することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[1-

[2-(エチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(0.165 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.45-1.81 (3 H, m), 1.86-1.95 (1 H, m), 2.80-2.99 (4 H, m), 3.07-3.41 (8 H, m), 4.65 (1 H, d, J=13.4 Hz), 7.16-7.26 (2 H, m), 7.27-7.45 (5 H, m), 7.47-7.68 (3 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.16 (1 H, d, J=3.4 Hz), 9.92 (1 H, d, J=6.0 Hz)

実施例 407

N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

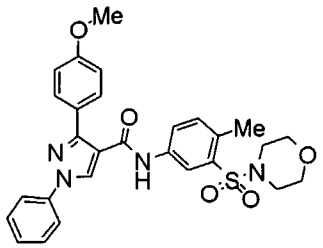


1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (ケミッシェ ベリヒテ (Chemische Berichte)、116巻、3062－3070頁、1983年) (0.15 g) と実施例 1-(4) で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.15 g) から、実施例 1-(5) と同様にして N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.2 g) を白色固体として得た。

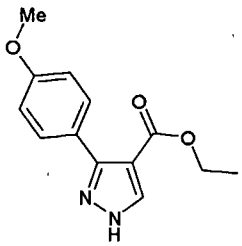
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (3 H, s), 3.13-3.26 (4 H, m), 3.69-3.83 (4 H, m) 7.20-7.29 (1 H, m), 7.35-7.64 (8 H, m), 7.69-7.90 (5 H, m), 8.62 (1 H, s)

実施例 408

3-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



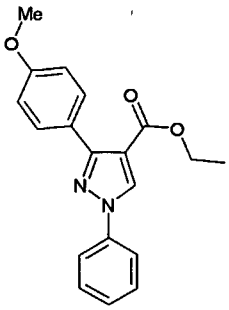
(1) 3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-メトキシベンゾイル) 酢酸エチル (3.04 g) とヒドラジン一水和物 (0.66 ml) を用いて、実施例 276-(1) と同様にして、3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (2.7 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.27 (2 H, q, J=7.0 Hz), 6.93-7.01 (2 H, m), 7.60-7.68 (2 H, m), 8.05 (1 H, s), 10.74 (1 H, br)

(2) 3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

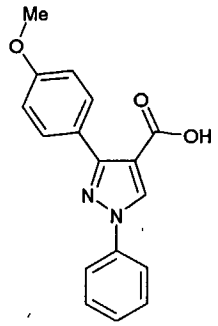


実施例 408-(1) で得られた 3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.5 g)、フェニルボロン酸 (1.49 g)、酢酸銅 1 水和物 (1.82 g)、モレキュラーシーブス 4Å (0.75 g)、ピリジン (0.99 ml) およびジクロロメタン (20 ml) の混合物を室温、酸素雰囲気下で 4 日間撹拌した。不溶物をセライトを用いてろ去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（90:10-80:20)〕で精製することにより、3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.58 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (3 H, t, J=7.2 Hz), 3.86 (3 H, s), 4.30 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.94-7.01 (2 H, m), 7.31-7.39 (1 H, m), 7.45-7.53 (2 H, m), 7.75-7.81 (2 H, m), 7.81-7.88 (2 H, m), 8.49 (1 H, s)

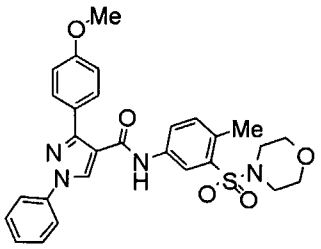
(3) 3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例408-(2) で得られた 3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.5 g)、2N 水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）およびエタノール（15 ml）の混合物を50℃で13時間撹拌した。1N 塩酸および水を加えて室温で30 分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより、3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.43 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.85 (3 H, s), 6.91-6.99 (2 H, m), 7.30-7.38 (1 H, m) 7.49 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.73-7.80 (2 H, m), 7.87-7.94 (2 H, m), 8.53 (1 H, s)

(4) 3-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

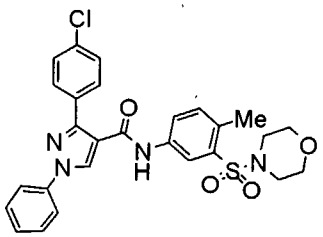


実施例 408-(3) で得られた 3-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.15 g) を THF (5 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (45 μl) を室温で滴下した。同温度で 30 分撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン (0.137 g)、ピリジン (54 μl) および THF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を 0℃で 1 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルより再結晶することにより、3-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (0.25 g) を白色結晶として得た。

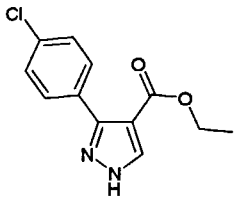
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (3 H, s), 3.14-3.22 (4 H, m), 3.72-3.80 (4 H, m) 3.92 (3 H, s), 7.07-7.16 (2 H, m), 7.34-7.41 (1 H, m), 7.46-7.59 (4 H, m), 7.64-7.73 (3 H, m), 7.75-7.83 (2 H, m), 8.60 (1 H, s)

実施例 409

3-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



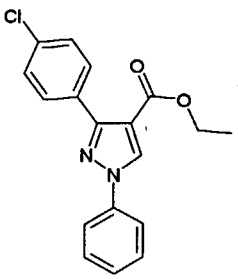
(1) 3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



(p-クロロベンゾイル) 酢酸エチル (2.82 g) とヒドラジン一水和物 (0.5 ml) を用いて実施例 276-(1) と同様にして、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.8 g) を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.33-7.39 (2 H, m), 7.57-7.64 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

(2) 3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

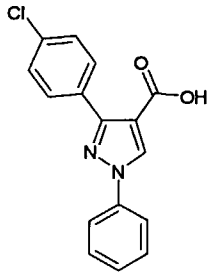


実施例 409-(1) で得られた 3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.5 g)、フェニルボロン酸 (1.46 g)、酢酸銅 1 水和物 (1.79 g)、モレキュラーシーブス 4Å (0.75 g)、ピリジン (0.98 ml) およびジクロロメタン (30 ml) の混合物を室温、酸素雰囲気下で 24 時間撹拌した。不溶物をセライトを用いてろ去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (98:2-90:10)〕で精製するこ

とにより、3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.37 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.30 (2 H, q, J=7.2 Hz) 7.33-7.44 (3 H, m), 7.45-7.54 (2 H, m), 7.74-7.80 (2 H, m), 7.82-7.88 (2 H, m), 8.50 (1 H, s)

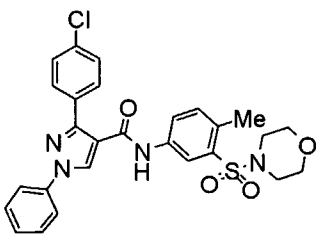
(3) 3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例409-(2)で得られた3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.36 g）、2N水酸化ナトリウム水溶液（1 ml）およびエタノール（10 ml）の混合物を50℃で3時間撹拌した。1N塩酸および水を加えて室温で30分撹拌した。結晶をろ取し、水で洗浄することにより、3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.3 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32-7.43 (3 H, m), 7.50 (2 H, t, J=7.8 Hz), 7.77 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.53 (1 H, s)

(4) 3-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



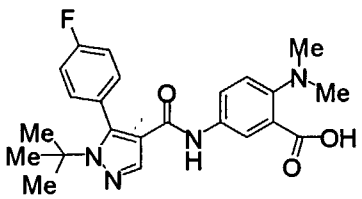
実施例409-(3)で得られた3-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.15 g）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（20 μl）および

オキザリルクロリド（44 μl）を室温で滴下した。同温度で30分撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（5 ml）に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた 4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（0.135 g)、ピリジン（53 μl）およびTHF（5 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で1 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルより再結晶することにより、3-(4-クロロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（0.25 g）を白色結晶として得た。

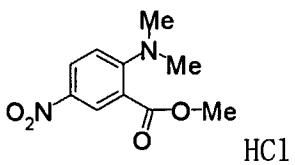
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (3 H, s), 3.14-3.24 (4 H, m), 3.70-3.81 (4 H, m), 7.25-7.31 (1 H, m), 7.35-7.46 (2 H, m), 7.47-7.61 (5 H, m), 7.69-7.87 (5 H, m), 8.56 (3 H, s)

実施例410

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)安息香酸



(1) 2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル塩酸塩

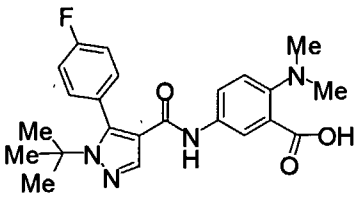


2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸（2.52 g）のメタノール（150 ml）溶液に氷冷下で塩化チオニル（9.0 ml）を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノール－ジエチルエーテル（1:2）で再結晶する

ことにより、2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル塩酸塩（45.54g）を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.01 (6 H, s), 3.17 (3 H, s), 7.04 (1 H, d, J=9.5 Hz), 8.12 (1 H, dd, J=9.5, 2.9 Hz), 8.34 (1 H, d, J=2.9 Hz)

(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)安息香酸



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（0.50 g）の酢酸エチル（60 ml）及びメタノール（50 ml）懸濁液に、実施例410-(1)で得られた2-(ジメチルアミノ)-5-ニトロ安息香酸メチル塩酸塩（2.69 g）を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル（100ml）及びメタノール（100 ml)の混合溶媒に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液（50 ml）を加え、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールージエチルエーテルで再結晶し、5-アミノ-2-(ジメチルアミノ)安息香酸メチル二塩酸塩（2.61 g）を無色結晶として得た。

実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（1.13 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.050 ml）のテトラヒドロフラン（30 ml）にオキザリルクロリド（3.76 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解し、先に得られた5-アミノ-2-(ジメチルアミノ)安息香酸メチル二塩酸塩（1.27 g）及びトリエチルアミン（4.20 ml）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層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い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

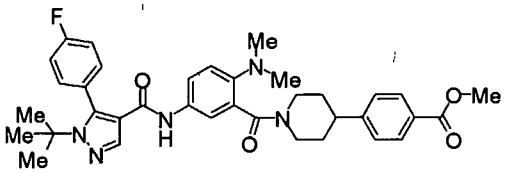
溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（4:1）－酢酸エチル〕で精製し、淡黄色固体を得た。この淡黄色固体をエタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液（1.00 ml）を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、水（50 ml）に溶解し、1N塩酸（1.00 ml）で中和した。析出した結晶をろ取し、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)安息香酸（87.2 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.77 (6 H, s), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.42 (2 H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 7.60 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.14 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.15 (1 H, s), 9.84 (1 H, s)

融点：256.3-259.5℃

実施例411

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



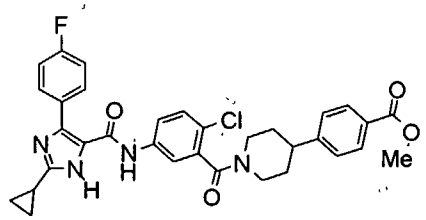
実施例410-(2)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)安息香酸（57.0 mg）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（44.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（62.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.058 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、ＷＳＣ（40.0 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗

い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル－酢酸エチル－メタノール (9:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (2.9 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.42 - 1.99 (4 H, m), 2.65 (3 H, s), 2.70 (3 H, s), 2.72 - 3.22 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.53 - 4.81 (1 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=8.9, 2.2 Hz), 7.19 - 7.31 (2 H, m), 7.32 - 7.51 (6 H, m), 7.84 - 7.97 (2 H, m), 8.08 (1 H, s), 9.53 (1 H, d, J=8.3 Hz)

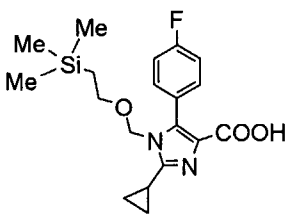
実施例 412

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル塩酸塩



HCl

(1) 2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸

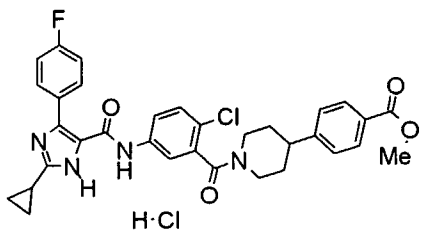


文献記載の方法 (Tetrahedron Lett., 35, 11, 1635, 1994) に基づき合成した 2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボ

ン酸エチル（0.43 g）をDMF（5 ml）に溶解させ、-10℃で水素化ナトリウム（75 mg）を加えた。30 分撹拌後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（0.33 ml）を加え、1 時間撹拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られ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-酢酸エチル（85:15-77:23)〕で精製して2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル（0.56 g）を無色油状物として得た。これをエタノール（10 ml）に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液（1.5 ml）を加えて室温 で3 日間撹拌した。反応液に1N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出して水および飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルで洗浄することにより、2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸（0.43 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.00 (9 H, s), 0.91-0.98 (2 H, m), 1.04-1.13 (2 H, m), 1.18-1.25 (2 H, m), 2.01-2.12 (1 H, m), 3.61-3.71 (2 H, m), 5.86 (2 H, s), 7.00-7.10 (2 H, m), 7.58-7.67 (2 H, m)

(2) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル塩酸塩



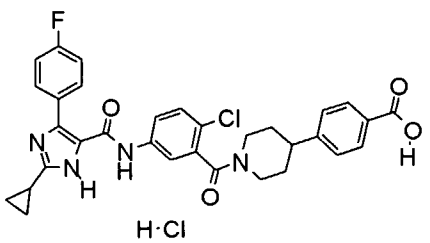
実施例412-(1) で得られた2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸（0.18 g）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（10 μl）およびオキザリルクロリ

ド（42 μl）を室温で滴下した。同温度で30分撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（5 ml）に溶解した。この溶液を4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（0.21 g)、ピリジン（0.05 ml）およびTHF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を0℃で24時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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-酢酸エチル（80:20-67:33)〕で精製した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解後、4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、室温で1時間撹拌した。結晶をろ取することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル塩酸塩（0.14 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96-1.12 (4 H, m), 1.46-1.83 (3 H, m), 1.85-1.96 (1 H, m), 2.00-2.13 (1 H, m), 2.80-3.01 (2 H, m), 3.07-3.27 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.62-4.74 (1 H, m), 7.22-7.34 (2 H, m), 7.35-7.50 (3 H, m), 7.74-7.95 (6 H, m), 10.03 (1 H, br)

実施例413

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



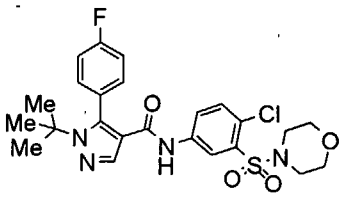
実施例412-(2)で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル塩酸塩（115 mg)、2N水酸化ナトリウム水

溶液（0.5 ml）およびエタノール（4 ml）の混合物を室温で13時間、45℃で2時間撹拌した。1N 塩酸および水を加えて室温で30 分撹拌した。結晶をろ取し、少量の水で洗浄することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩（105 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02-1.21 (4 H, m), 1.46-1.83 (3 H, m), 1.86-1.98 (1 H, m), 2.05-2.21 (1 H, m), 2.80-3.00 (2 H, m), 3.09-3.27 (1 H, m), 3.34-3.46 (1 H, m), 4.61-4.74 (1 H, m), 7.24-7.42 (4 H, m), 7.47 (1 H, dd, J=9.0, 3.7 Hz), 7.74-7.92 (6 H, m), 10.24 (1 H, br)

実施例414

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

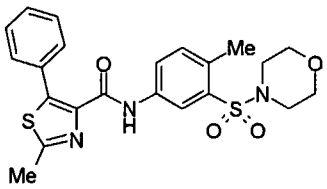


実施例2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.3 g）および実施例6-(2) で得られた4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン（0.33 g）から実施例1-(5) と同様にして、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（0.56 g）を白色固体として得た。

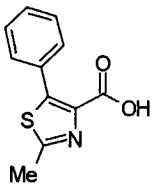
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 3.21-3.28 (4 H, m), 3.68-3.75 (4 H, m), 6.80 (1 H, s), 7.28-7.39 (3 H, m), 7.44-7.60 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

実施例415

2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



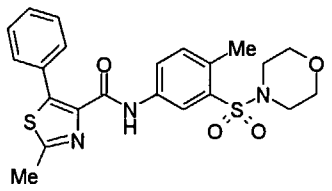
(1) 2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



Tetrahedron Asyn., 11, 4485 (2000) 記載の方法を参考に、ベンズアルデヒド (3.2 g) 、ジクロロ酢酸メチル (4.32 g) とナトリウムメトキシド (1.63 g) から、3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル (5.94 g) を粗精製の油状物として得た。3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル (2.13 g) のエタノール (20 ml) 溶液にチオアセタミド (0.90 g) を加えて1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して残さを酢酸エチルで抽出し、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、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残さのエタノール (20 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、1時間加熱還流した。反応液を水で抽出、ジエチルエーテルで洗浄した後、水層を6N塩酸 (3.3 ml) で酸性とし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (1.36 g) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.73 (3 H, s), 7.39 - 7.44 (3 H, m), 7.54 - 7.61 (2 H, m)

(2) 2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

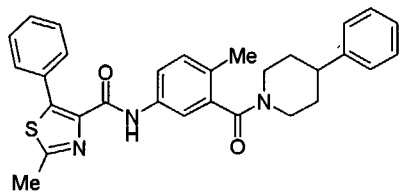


実施例415-(1)で得られた2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(88 mg)とDMF(2滴)のTHF(3 ml)溶液にオキザリルクロリド(0.052 ml)を加え、30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例1-(4)で得られた4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)アニリン(103 mg)、トリエチルアミン(0.168 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に滴下した。反応液を終夜撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮により得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルより再結晶することにより、2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(159 mg)を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.58 (3 H, s), 2.75 (3 H, s), 3.14 - 3.22 (4 H, m), 3.69 - 3.75 (4 H, m), 7.25 - 7.30 (1 H, m), 7.40 - 7.45 (3 H, m), 7.57 - 7.63 (2 H, m), 7.90 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.13 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 9.56 (1 H, s)

実施例416

2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

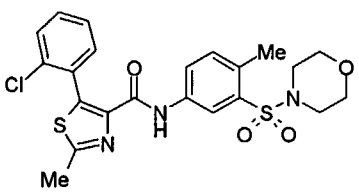


実施例415-(1)で得た2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(88 mg)と実施例205-(2)で得られた4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(132 mg)を用いて実施例415-(2)と同様にして、2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(161 mg)を結晶として得た。

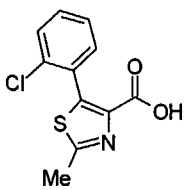
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 - 1.85 (3 H, m), 1.99 (1 H, d, J=12.6 Hz), 2.30 (3 H, d, J=30.9 Hz), 2.68 - 2.90 (5 H, m), 3.01 - 3.15 (1 H, m), 3.63 (1 H, dd, J=13.5, 2.0 Hz), 4.94 (1 H, d, J=13.4 Hz), 7.12 - 7.36 (6 H, m), 7.41 (3 H, s), 7.48 - 7.69 (4 H, m), 9.43 (1 H, s)

実施例417

5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



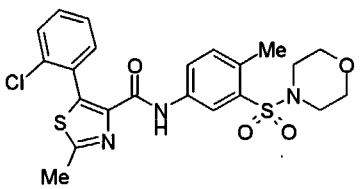
(1) 5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例415-(1)と同様に、2-クロロベンズアルデヒド(4.5 g)、ジクロロ酢酸メチル(4.58 g)とナトリウムメトキシド(1.73 g)から、3-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソプロパン酸メチル(6.89 g)を粗精製の油状物として得た。続いて3-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソプロパン酸メチル(2.47 g)、チオアセタミド(0.90 g)と2N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を用いて、5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(1.68 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.76 (3 H, s), 7.26 - 7.38 (3 H, m), 7.42 - 7.48 (1 H, m), 8.82 (1 H, s)

(2) 5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

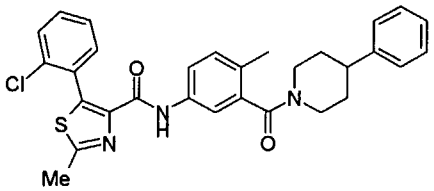


実施例415-(2)と同様に実施例417-(1)で得られた5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(101 mg)より、5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(98 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.57 (3 H, s), 2.78 (3 H, s), 3.14 - 3.20 (4 H, m), 3.69 - 3.74 (4 H, m), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 7.30 - 7.44 (3 H, m), 7.49 (1 H, dd, J=7.7, 1.5 Hz), 7.83 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.15 (1 H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 9.48 (1 H, s)

実施例418

5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

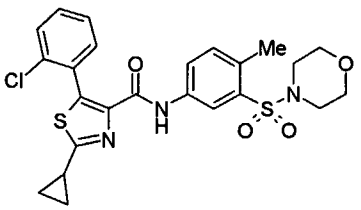


実施例417-(1)で得られた5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(101 mg)と実施例205-(2)で得られた4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(132 mg)を用いて実施例415-(2)と同様にして、5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(138 mg)を結晶として得た。

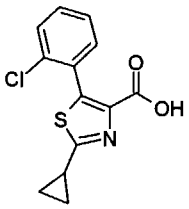
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 - 1.60 (1 H, m, J=13.0, 12.7, 12.7, 3.8 Hz), 1.67 - 1.83 (2 H, m), 1.99 (1 H, d, J=12.8 Hz), 2.21 - 2.36 (3 H, m, J=31.1 Hz), 2.70 - 2.84 (5 H, m), 3.07 (1 H, td, J=12.9, 2.6 Hz), 3.61 (1 H, d, J=13.4 Hz), 4.93 (1 H, d, J=13.2 Hz), 7.12 - 7.25 (4 H, m), 7.27 - 7.69 (8 H, m), 9.36 (1 H, s)

実施例419

5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



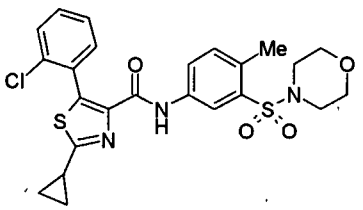
(1) 5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例417-(1)で得た3-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソプロパン酸メチル(4.42 g)、シクロプロパンカルボチオアミド(2.17 g)と2N水酸化ナトリウム水溶液(3.45 ml)を用いて実施例415-(1)と同様の方法により、5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(302 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 - 1.29 (4 H, m), 2.27 - 2.37 (1 H, m), 6.35 (1 H, br. s.), 7.27 - 7.41 (3 H, m), 7.43 - 7.50 (1 H, m)

(2) 5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

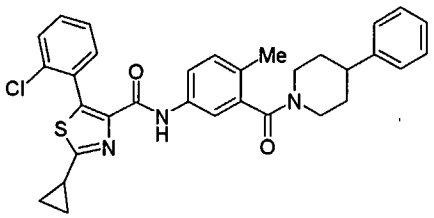


実施例415-(2)と同様に実施例419-(1)で得られた5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(112 mg)より、5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(141 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 1.30 (4 H, m), 2.30 - 2.39 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.14 - 3.20 (4 H, m), 3.69 - 3.74 (4 H, m), 7.22 - 7.27 (1 H, m), 7.29 - 7.43 (3 H, m), 7.49 (1 H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 7.80 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.15 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 9.38 (1 H, s)

実施例420

5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

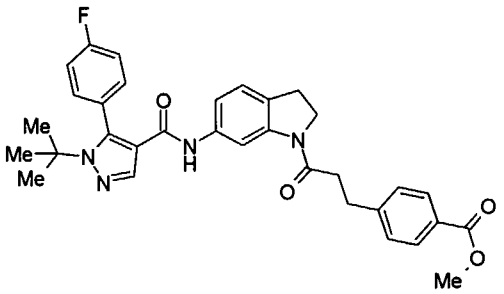


実施例419-(1)で得られた5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(112 mg)と実施例205-(2)で得られた4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(132 mg)を用いて実施例415-(2)と同様にして、5-(2-クロロフェニル)-2-シクロプロピル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(160 mg)を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 - 1.29 (4 H, m), 1.49 - 1.65 (1 H, m), 1.67 - 1.84 (2 H, m), 1.99 (1 H, d, J=13.2 Hz), 2.20 - 2.38 (4 H, m), 2.68 - 2.89 (2 H, m), 3.01 - 3.13 (1 H, m), 3.61 (1 H, d, J=13.6 Hz), 4.93 (1 H, d, J=13.4 Hz), 7.10 - 7.25 (4 H, m), 7.27 - 7.69 (8 H, m), 9.30 (1 H, s)

実施例421

4-{3-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]-3-オキソプロピル}安息香酸メチル



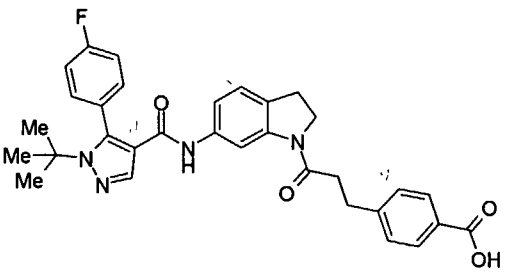
実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(227 mg)、3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロパン酸(137 mg)、WSC(150 mg)、

及びHOBt（119 mg）のDMF（5 ml）溶液を終夜撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、さらに、酢酸エチルーヘキサンから再結晶させて、4-{3-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]-3-オキソプロピル}安息香酸メチル（233 mg）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.71 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.02 - 3.16 (4 H, m), 3.88 - 3.98 (5 H, m), 6.84 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.27 - 7.37 (4 H, m), 7.42 - 7.57 (4 H, m), 7.94 - 8.04 (2 H, m)

実施例422

4-{3-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]-3-オキソプロピル}安息香酸



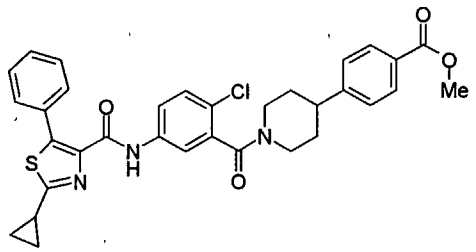
実施例421で得られた4-{3-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]-3-オキソプロピル}安息香酸メチル（199 mg）のエタノール（5 ml）－THF（4 ml）混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（0.7 ml）を加え、終夜加熱還流した。反応液を6N塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮した後、酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、4-{3-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フ

ルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル]-3-オキソプロピル}安息香酸 (134 mg) を得た。

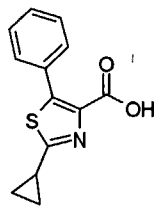
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s) 2.81 (2 H, t, J=7.2 Hz) 2.94 (1 H, s) 2.96 - 3.06 (3 H, m) 4.06 (2 H, t, J=8.5 Hz) 7.05 (1 H, d, J=8.1 Hz) 7.22 - 7.30 (3 H, m) 7.38 - 7.45 (4 H, m) 7.86 (2 H, d, J=8.1 Hz) 8.14 (1 H, s) 8.27 (1 H, d, J=1.7 Hz) 9.55 (1 H, s) 12.81 (1 H, s)

実施例 423

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



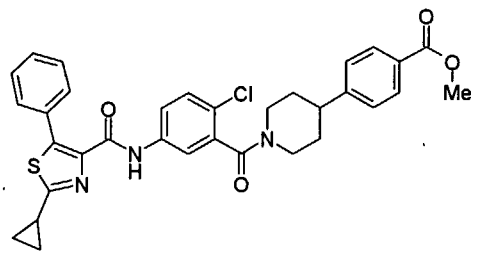
(1) 2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例 415-(1) で得られた 3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル (3.82 g) 、シクロプロパンカルボチオアミド (2.0ｇ) と 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を用いて、実施例 415-(1) と同様の方法により、2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (173 mg) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 - 1.26 (4 H, m), 2.25 - 2.34 (1 H, m), 7.36 - 7.43 (3 H, m), 7.53 - 7.60 (2 H, m)

(2) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル

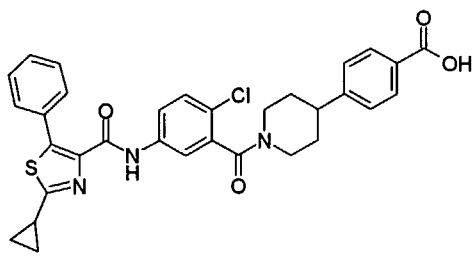


実施例423-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(150 mg)と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(250 mg)を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(292 mg)を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 - 1.29 (4 H, m), 1.59 - 1.90 (3 H, m), 1.93 - 2.04 (1 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 2.75 - 2.95 (2 H, m), 3.03 - 3.30 (1 H, m), 3.54 - 3.65 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=1.7 Hz), 4.93 (1 H, t, J=11.8 Hz), 7.24 - 7.37 (3 H, m), 7.39 - 7.45 (3 H, m), 7.54 - 7.73 (4 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.47 (1 H, d, J=2.1 Hz)

実施例424

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸

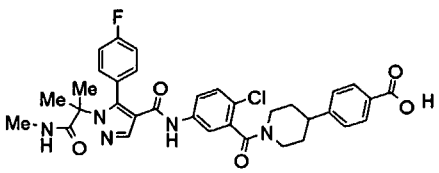


実施例423で得られた4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（252 mg）のエタノール（3 ml）－THF（3 ml）混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（0.42 ml）を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、水で希釈し、2N塩酸（0.84 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－THF－ヘキサンから再結晶し、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸（225 mg）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 - 1.26 (4 H, m) 1.47 - 1.83 (3 H, m) 1.86 - 1.97 (1 H, m) 2.44 - 2.54 (1 H, m) 2.90 (2 H, q, J=12.9 Hz) 3.09 - 3.27 (1 H, m) 3.36 - 3.45 (1 H, m) 4.67 (1 H, d, J=12.1 Hz) 7.33 - 7.45 (5 H, m) 7.45 - 7.51 (1 H, m) 7.54 (2 H, dd, J=6.8, 2.6 Hz) 7.74 - 7.91 (4 H, m) 10.38 (1 H, s) 12.84 (1 H, br. s.)

実施例425

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



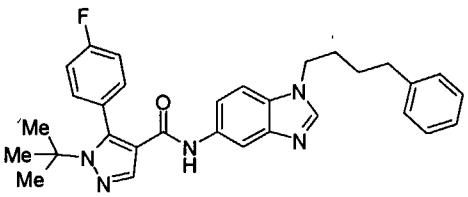
実施例404で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（0.136 g）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（0.5 ml）及びエタノール（5 ml）の混合物を40℃で5時間撹拌した。室温に冷却し、1N 塩酸を加えて室温で1時間撹拌後、結晶をろ取して水で洗浄、減圧乾燥することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[1-

[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (0.13 g) を白色結晶として得た。

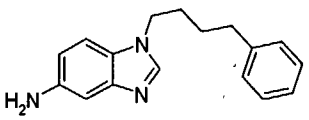
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43-1.80 (3 H, m), 1.85-1.97 (1 H, m), 2.43 (3 H, d, J=4.3 Hz), 2.79-2.97 (2 H, m), 3.06-3.49 (8 H, m), 4.65 (1 H, d, J=12.1 Hz), 7.17-7.51 (8 H, m), 7.53-7.68 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.17 (1 H, d, J=3.4 Hz), 9.93 (1 H, d, J=6.0 Hz)

実施例 426

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



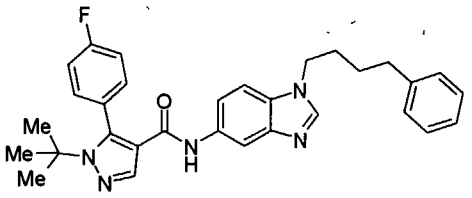
(1) 1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン



5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール (1.63 g) 、1-ブロモ-4-フェニルブタン (2.56 g) 及び炭酸カリウム (2.07 g) のDMF (20 ml) 懸濁液を80℃にて19時間撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製した。得られた混合物をエタノール (30 ml) に溶解後、10%パラジウム/活性炭 (50%水含有) (0.5 g) を加え、水素気流下で20時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン (1.02 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.59 - 1.71 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 2.63 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.56 (2 H, br. s.), 4.08 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.72 (1 H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 7.08 - 7.21 (5 H, m), 7.24 - 7.30 (2 H, m), 7.73 (1 H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

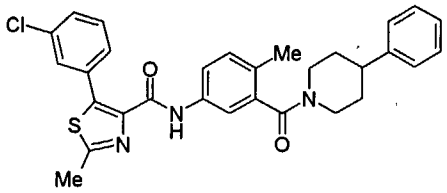


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (105 mg) と実施例426-(1)で得られた1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-アミン (106 mg) から、実施例1-(5)と同様な方法により、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (158 mg) を得た。

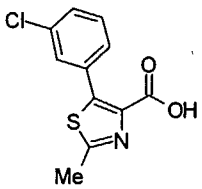
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.57 - 1.69 (2 H, m), 1.81 - 1.92 (2 H, m, J=7.5, 7.5, 7.4, 7.2 Hz), 2.61 (2 H, t, J=7.4 Hz), 4.10 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.79 (1 H, s), 7.08 - 7.13 (2 H, m), 7.15 - 7.37 (8 H, m), 7.52 (2 H, ddd, J=11.6, 5.1, 2.7 Hz), 7.78 (1 H, s), 8.11 (1 H, s)

実施例427

5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



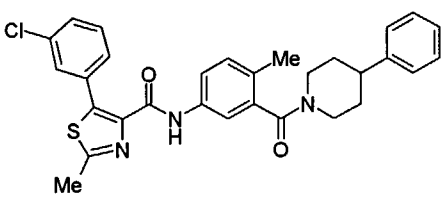
(1) 5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例415-(1)と同様に、3-クロロベンズアルデヒド(4.5 g)、ジクロロ酢酸メチル(4.58 g)とナトリウムメトキシド(1.73 g)から、3-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-2-オキソプロパン酸メチル(7.66 g)を粗精製の油状物として得た。続いて3-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-2-オキソプロパン酸メチル(3.56 g)、チオアセタミド(1.3 g)と2N水酸化ナトリウム水溶液(14.4 ml)を用いて、5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(1.48 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.68 (3 H, s) 7.41 - 7.52 (3 H, m) 7.56 - 7.58 (1 H, m) 12.95 (1 H, s)

(2) 5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



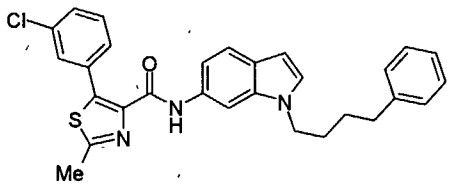
実施例427-(1)で得られた5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(101 mg)と実施例205-(2)で得られた4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]アニリン塩酸塩(132 mg)を用いて実施

例415-(2)と同様にして、5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-N-{4-メチル-3-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド（165 mg）を結晶として得た。

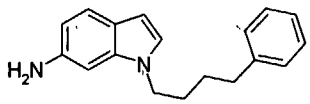
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 - 1.85 (3 H, m), 1.99 (1 H, d, J=12.8 Hz), 2.30 (3 H, d, J=30.5 Hz), 2.68 - 2.91 (5 H, m), 3.09 (1 H, t, J=12.2 Hz), 3.59 - 3.69 (1 H, m), 4.94 (1 H, d, J=12.6 Hz), 7.14 - 7.25 (4 H, m), 7.28 - 7.40 (4 H, m), 7.48 - 7.68 (4 H, m), 9.41 (1 H, s)

実施例428

5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン

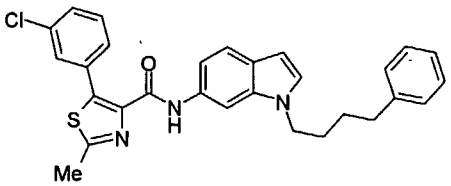


6-ニトロインドール（0.81 g）のTHF（10 ml）溶液にtert-ブトキシカリウム（0.67 g）を氷冷下加え、同温度で30分間撹拌した。反応液に(4-ブロモブチル)ベンゼンを加えた後、室温まで昇温し、22時間撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製した。油状物をエタノール（5 ml）－THF（5 ml）混合溶液に溶解後、10%パラジウム/活性炭（50%水含有）（0.1 g）を加え、水素気流下で一昼夜撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーにて精製し、1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン（0.97 g）を油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 1.70 (2 H, m), 1.77 - 1.88 (2 H, m), 2.57 - 2.65 (2 H, m), 3.60 (2 H, s), 3.98 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.34 (1 H, dd, J=3.2, 0.8 Hz), 6.51 - 6.59 (2 H, m), 6.86 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.11 - 7.20 (3 H, m), 7.23 - 7.30 (2 H, m), 7.36 - 7.41 (1 H, m)

(2) 5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

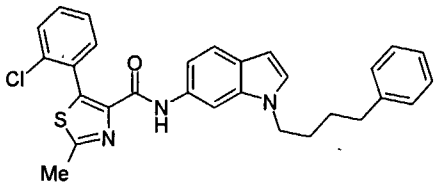


実施例427-(1)で得られた5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（101 mg）と実施例428-(1)で得られた1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン（106 mg）を用いて実施例415-(2)と同様にして、5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド（89 mg）を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 1.68 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (2 H, m, J=7.5, 7.5, 7.4, 7.2 Hz), 2.60 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.75 (3 H, s), 4.09 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.42 (1 H, dd, J=3.0, 0.8 Hz), 7.00 - 7.06 (2 H, m), 7.11 - 7.19 (3 H, m), 7.22 - 7.28 (2 H, m), 7.32 - 7.40 (2 H, m), 7.51 - 7.62 (3 H, m), 8.09 (1 H, s), 9.52 (1 H, s)

実施例429

5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

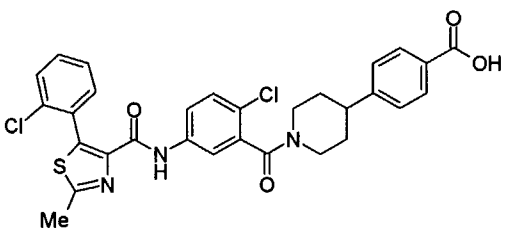


実施例417-(1)で得られた5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(101 mg)、実施例428-(1)で得た1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン(106 mg)を用いて実施例428-(2)と同様の条件により、5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(154 mg)を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57 - 1.67 (2 H, m), 1.77 - 1.88 (2 H, m), 2.60 (2 H, t, J=7.6 Hz), 2.78 (3 H, s), 4.06 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.40 (1 H, dd, J=3.2, 0.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.05 (1 H, dd, J=8.5, 1.9 Hz), 7.10 - 7.19 (3 H, m), 7.22 - 7.28 (2 H, m), 7.30 - 7.40 (2 H, m), 7.46 - 7.53 (3 H, m), 7.98 - 8.02 (1 H, m), 9.46 (1 H, s)

実施例430

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



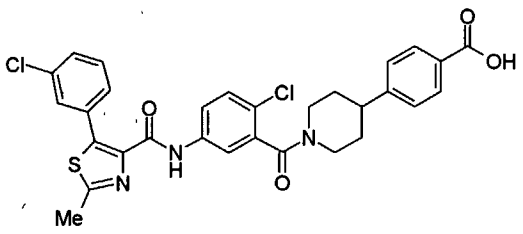
実施例417-(1)で得られた5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(152 mg)、実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(224 mg)を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により縮合し、次いで、実施例424と同様の操作によりエステル基を加水分解して、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-クロ

ロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (229 mg) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 - 1.81 (3 H, m) 1.90 (1 H, d, J=12.4 Hz) 2.80 (3 H, s) 2.82 - 2.99 (2 H, m) 3.07 - 3.25 (1 H, m) 3.34 (1 H, s) 4.66 (1 H, d, J=12.1 Hz) 7.32 - 7.60 (8 H, m) 7.73 - 7.92 (4 H, m) 10.50 (1 H, d, J=6.2 Hz) 12.84 (1 H, s)

実施例 431

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

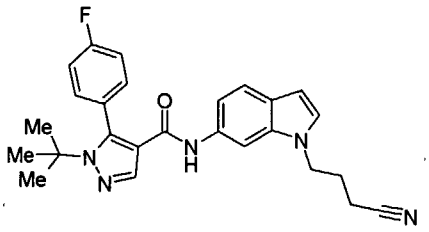


実施例 427-(1) で得られた 5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (152 mg) 、実施例 196-(4) で得られた 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (224 mg) を用いて、実施例 415-(2) と同様の操作により縮合し、次いで、実施例 424 と同様の操作によりエステル基を加水分解して、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (285 mg) を結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.82 (3 H, m) 1.91 (1 H, d, J=12.8 Hz) 2.77 (3 H, s) 2.82 - 3.01 (2 H, m) 3.09 - 3.26 (1 H, m) 3.28 - 3.45 (1 H, m) 4.67 (1 H, d, J=11.7 Hz) 7.33 - 7.55 (6 H, m) 7.62 - 7.66 (1 H, m) 7.74 - 7.93 (4 H, m) 10.55 (1 H, d, J=4.0 Hz) 12.83 (1 H, br. s.)

実施例 432

1-tert-ブチル-N-[1-(3-シアノプロピル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

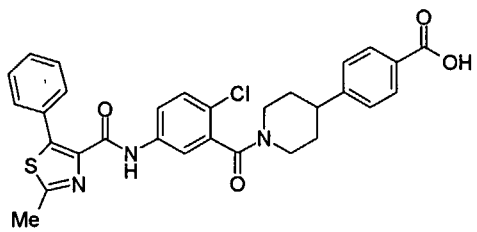


実施例386と同様にして、実施例385で得られた1-tert-ブチル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（1.89 g）と4-ブロモブチロニトリル(1.11 g)より、1-tert-ブチル-N-[1-(3-シアノプロピル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（1.58 g）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.12 - 2.24 (4 H, m), 4.24 (2 H, t, J=6.1 Hz), 6.02 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.41 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.76 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.30 - 7.40 (3 H, m), 7.49 - 7.56 (2 H, m), 8.04 (1 H, s), 8.11 (1 H, s)

実施例433

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸



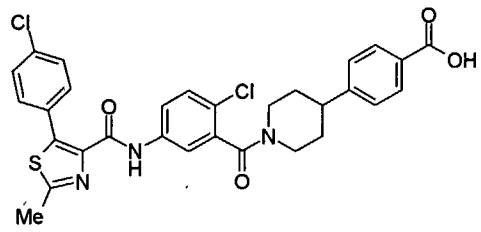
実施例415-(1)で得られた2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（110 mg）、実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩（186 mg）を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により縮合し、次いで、実施例424と同様の操作によりエステル基を加水分解して、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-

チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸（168 mg）を結晶として得た。

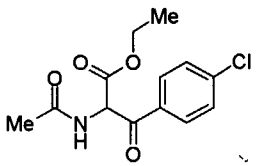
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 - 1.82 (3 H, m) 1.91 (1 H, d, J=12.8 Hz) 2.76 (3 H, s) 2.81 - 2.99 (2 H, m) 3.09 - 3.26 (1 H, m) 3.28 - 3.45 (1 H, m) 4.67 (1 H, d, J=11.9 Hz) 7.32 - 7.58 (8 H, m) 7.72 - 7.92 (4 H, m) 10.53 (1 H, d, J=4.7 Hz) 12.83 (1 H, br. s.)

実施例 434

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



(1) エチル N-アセチル-4-クロロ-beta-オキソフェニルアラニナート

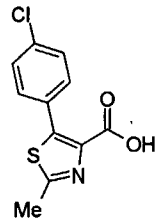


tert-ブトキシカリウム（2.36 g）のTHF（30 ml）溶液にエチル N-(ジフェニルメチレン)グリシナート（5.35 g）のTHF（10 ml）溶液を-78℃にて滴下した後、同温度で1時間撹拌した。反応液に塩化4-クロロベンゾイル（2.54 ml）を-78℃にて加えた後、氷冷下で2時間撹拌した。反応液に3N塩酸（20 ml）を加えた。反応液を濃縮後、水で抽出し、ジエチルエーテルで2度洗浄し、水層を濃縮した。残渣のTHF（30 ml）懸濁液に氷冷下で塩化アセチル（1.42 ml）とトリエチルアミン（0.77 ml）を加え、2時間撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製し、エチル N-アセチル-4-クロロ-beta-オキソフェニルアラニナート (0.42 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (3 H, s), 4.18 (2 H, q, J=7.2 Hz), 6.15 (1 H, d, J=7.5 Hz), 6.83 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.49 (2 H, ddd, J=9.0, 2.4, 2.2 Hz), 8.07 (2 H, ddd, J=9.0, 2.4, 2.2 Hz)

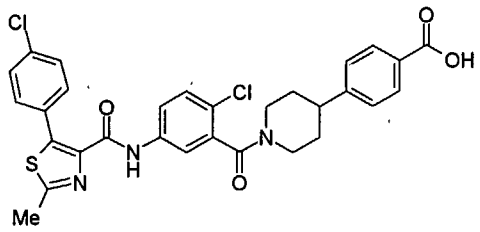
(2) 5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例 434-(1) で得られたエチル N-アセチル-4-クロロ-beta-オキソフェニルアラニナート (0.42 g) の THF (20 ml) 溶液にローソン試薬 (0.45 g) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製した。粗精製物のエタノール (10 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.48 ml) を加え 2 時間加熱還流した。反応液に 1N 塩酸 (3 ml) を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣を酢酸エチル－ヘキサン混合溶液で洗浄しながらろ取し、5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (255 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.73 (3 H, s), 7.37 - 7.42 (2 H, m), 7.50 - 7.56 (2 H, m)

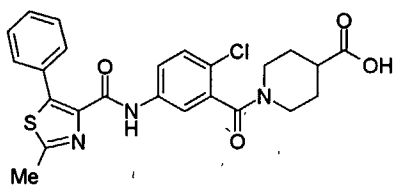
(3) 4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



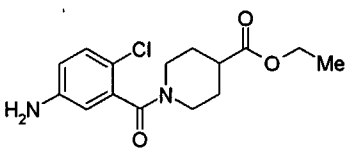
実施例 434-(2) で得られた 5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (127 mg) 、実施例 196-(4) で得られた 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (186 mg) を用いて、実施例 415-(2) と同様の操作により縮合し、次いで、実施例 424 と同様の操作によりエステル基を加水分解して、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(4-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (166 mg) を粉末として得た。

実施例 435

1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸



(1) 1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル

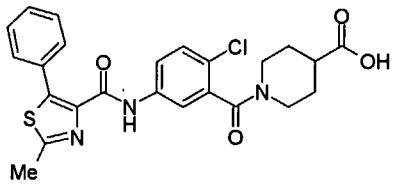


5-アミノ-2-クロロ安息香酸 (2.57 g) 、ピペリジン-4-カルボン酸エチル (2.36 g) 、WSC (3.45 g) 及び HOBt (2.76 g) のアセトニトリル溶液 (30 ml) を 14 時間撹拌した。反応液を濃縮した後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、

1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (3.4 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.50 - 1.94 (3 H, m), 1.97 - 2.11 (1 H, m), 2.45 - 2.66 (1 H, m), 2.93 - 3.20 (2 H, m), 3.44 - 3.59 (1 H, m), 3.83 (2 H, br. s.), 4.15 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.48 - 4.61 (1 H, m), 6.49 - 6.66 (2 H, m), 7.12 (1 H, dd, J=8.6, 3.7 Hz)

(2) 1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸

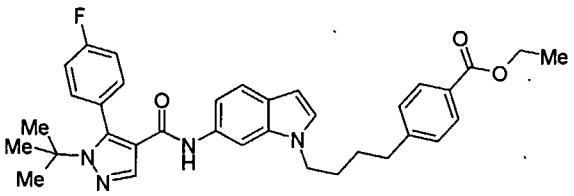


実施例415-(1) で得られた2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (110 mg) 、実施例435-(1) で得た1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (3.4 g) を用いて、実施例415-(2) と同様の操作により縮合し、次いで、実施例424と同様の操作によりエステル基を加水分解して、1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸 (4.42 g) を粉末として得た。

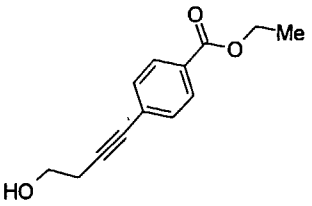
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 - 1.60 (2 H, m) 1.72 - 1.83 (1 H, m) 1.87 - 1.98 (1 H, m) 2.51 - 2.61 (1 H, m) 2.76 (3 H, s) 2.87 - 3.14 (2 H, m) 3.29 (1 H, d, J=13.8 Hz) 4.37 (1 H, dd, J=12.5, 8.9 Hz) 7.39 - 7.57 (6 H, m) 7.72 - 7.90 (2 H, m) 10.53 (1 H, d, J=5.8 Hz) 12.33 (1 H, br. s.)

実施例436

4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブチル}安息香酸エチル



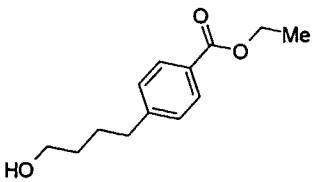
(1) 4-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)安息香酸エチル



4-ブロモ安息香酸エチル (5.04 g)、ブタ-3-イン-1-オール (2.5 ml)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.27 g)、トリフェニルホスフィン (0.58 g)、ヨウ化銅 (I) (0.17 g) 及びトリエチルアミン (25 ml) のTHF (25 ml) 懸濁液を窒素気流下20時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、4-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)安息香酸エチル (4.85 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.86 (1 H, t, J=6.1 Hz), 2.72 (2 H, t, J=6.3 Hz), 3.84 (2 H, q, J=6.2 Hz), 4.37 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.46 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.97 (2 H, d, J=8.3 Hz)

(2) 4-(4-ヒドロキシブチル)安息香酸エチル

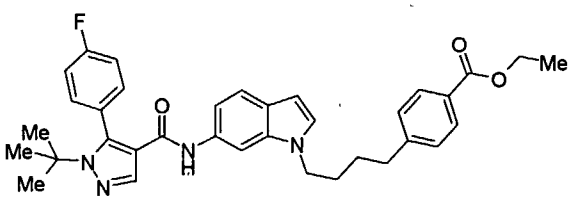


実施例436-(1) で得た4-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)安息香酸エチル (4.85 g) のエタノール (50 ml) 溶液に10%パラジウム/活性炭 (50%水

含有）（1 g）を加え、水素気流下で20時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、4-(4-ヒドロキシブチル)安息香酸エチル（4.49 g）を油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (1 H, br. s.), 1.39 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.55 - 1.66 (2 H, m), 1.66 - 1.78 (2 H, m), 2.70 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.63 - 3.70 (2 H, m), 4.36 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.25 (2 H, dt, J=8.2, 1.7 Hz), 7.96 (2 H, dt, J=8.3, 1.9 Hz)

(3) 4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブチル}安息香酸エチル



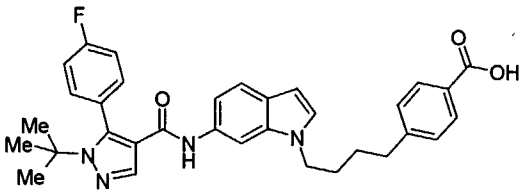
実施例436-(2)で得た4-(4-ヒドロキシブチル)安息香酸エチル（1.33 g）及びトリエチルアミン（2.52 ml）のジクロロメタン（15 ml）溶液に三酸化硫黄－ピリジン錯体（2.39 g）のDMSO（9.56 ml）溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣に6-ニトロインドリン（0.98 g）と酢酸（15 ml）を加えて溶解させた後、トリアセトキシ水素化ホウ酸ナトリウム（3.53 g）を加え、終夜撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣をエタノール（20 ml）に溶解し、10%パラジウム/活性炭（50%水含有）（0.5 g）を加え、水素気流下にて終夜撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をTHF（20 ml）に溶解し、トリエチルアミン（1.4 ml）を加えた。反応液に実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（1.31 g）から実施例1-(5)と同様にして合成した酸クロリドのTHF（10

ml）溶液を滴下し、8時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣をトルエン（20 ml）に溶解し、二酸化マンガン（2.05 g）を加え、Dean-Starkを用いて系中から水を除きながら加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブチル}安息香酸エチル（795 mg）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.39 (9 H, s), 1.45 - 1.57 (2 H, m), 1.73 (2 H, qd, J=7.1, 6.9 Hz), 2.63 (2 H, t, J=7.6 Hz), 4.00 - 4.12 (2 H, m), 4.28 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.32 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.04 (1 H, dd, J=8.5, 0.9 Hz), 7.20 - 7.31 (5 H, m), 7.38 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.46 (2 H, dd, J=8.4, 5.6 Hz), 7.77 (1 H, s), 7.83 (2 H, d, J=7.9 Hz), 8.08 - 8.12 (1 H, m), 9.41 - 9.50 (1 H, m)

実施例437

4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブチル}安息香酸



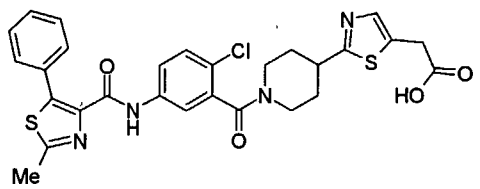
実施例436-(3)で得た4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブチル}安息香酸エチル（0.79 g）のエタノール（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2.04 ml）を加えて50℃にて8時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を水で希釈し、1N塩酸（2.1 ml）を加えて酸性にした後、酢酸エチルで

抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣を酢酸エチル－THF－ヘキサンから再結晶して、4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブチル}安息香酸（623 mg）を粉末として得た。

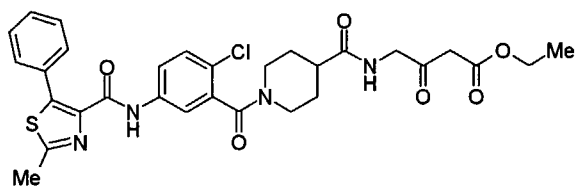
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9 H, s) 1.45 - 1.56 (2 H, m, J=7.6, 7.6, 7.6, 7.6 Hz) 1.67 - 1.79 (2 H, m) 2.62 (2 H, t, J=7.6 Hz) 4.08 (2 H, t, J=6.8 Hz) 6.32 (1 H, d, J=2.6 Hz) 7.04 (1 H, dd, J=8.5, 1.7 Hz) 7.23 - 7.32 (5 H, m) 7.39 (1 H, d, J=8.5 Hz) 7.42 - 7.49 (2 H, m) 7.77 (1 H, s) 7.81 (2 H, d, J=8.1 Hz) 8.10 (1 H, s) 9.45 (1 H, s) 12.77 (1 H, s)

実施例438

{2-[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸



(1) 4-({[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-オキソブタン酸エチル

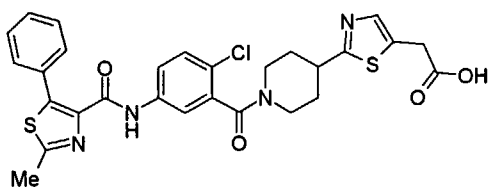


4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソブタン酸エチル（0.74 g）の酢酸エチル（10 ml）溶液に4N 塩化水素/酢酸エチル溶液（2.25 ml）を加え、2時間撹拌した後、不溶物をろ取した。

実施例435-(2)で得た1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.97 g)、WSC(0.58 g)及びHOBt(0.46 g)のDMF(10 ml)溶液を3時間撹拌した後、先ほどろ取した固体とトリエチルアミン(0.7 ml)を加え、終夜撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製、酢酸エチル－THF－ヘキサンから再結晶して、4-({[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-オキソブタン酸エチル(0.83 g)を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18 (3 H, td, J=7.1, 1.2 Hz) 1.43 - 1.59 (2 H, m) 1.59 (1 H, none) 1.61 - 1.71 (1 H, m) 1.83 (1 H, d, J=11.9 Hz) 2.41 - 2.59 (1 H, m) 2.76 (3 H, s) 2.78 - 2.92 (1 H, m) 2.95 - 3.11 (1 H, m) 3.26 - 3.39 (1 H, m) 3.55 - 3.62 (2 H, m) 3.99 (2 H, d, J=5.1 Hz) 4.08 (2 H, q, J=7.2 Hz) 4.47 (1 H, d, J=11.3 Hz) 7.39 - 7.48 (4 H, m) 7.50 - 7.57 (2 H, m) 7.70 - 7.91 (2 H, m) 8.21 (1 H, q, J=5.3 Hz) 10.54 (1 H, d, J=11.1 Hz)

(2) {2-[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸



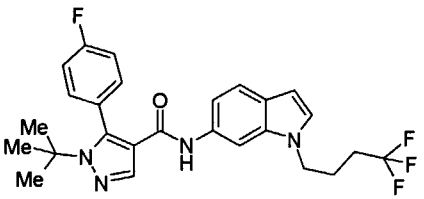
実施例438-(1)で得た4-({[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-オキソブタン酸エチル(0.41 g)のTHF(10 ml)溶液にロー

ソン試薬（0.2 g）を加え8時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて粗精製した。粗精製物のエタノール（5 ml）とTHF（2 ml）混合溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、90℃で終夜撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を水で希釈し、6N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣を酢酸エチルーTHFーヘキサンから再結晶して、{2-[1-(2-クロロ-5-{[(2-メチル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-1,3-チアゾール-5-イル}酢酸（90 mg）を粉末として得た。

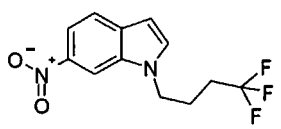
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50 - 1.78 (2 H, m) 1.93 - 2.06 (1 H, m) 2.15 (1 H, d, J=12.4 Hz) 2.76 (3 H, d, J=2.1 Hz) 2.90 - 3.06 (1 H, m) 3.11 - 3.48 (3 H, m) 3.88 (2 H, s) 4.56 (1 H, d, J=12.2 Hz) 7.37 - 7.50 (4 H, m) 7.50 - 7.59 (3 H, m) 7.72 - 7.91 (2 H, m) 9.40 (1 H, br. s.) 10.54 (1 H, s)

実施例439

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



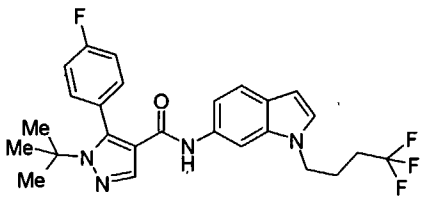
(1) 6-ニトロ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インドール



実施例428-(1)と同様にして、6-ニトロインドール（0.97 g）、tert-ブトキシカリウム（0.81 g）と1,1,1-トリフルオロ-4-ブロモブタン（1.38 g）から、6-ニトロ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インドール（1.52 g）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.08 - 2.21 (4 H, m), 4.31 (2 H, t, J=6.7 Hz), 6.62 - 6.66 (1 H, m), 7.38 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.68 (1 H, d, J=8.9 Hz), 8.03 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.31 (1 H, d, J=1.9 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

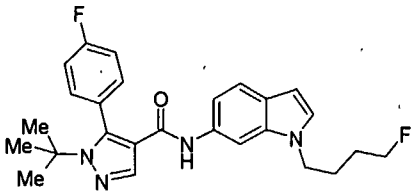


実施例428-(1), (2)と同様にして、実施例439-(1)で得た6-ニトロ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インドール（1.52 g）、10%パラジウム/活性炭（50%水含有）（0.5 g）、実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（398 mg）及びオキザリルクロリド（0.199 ml）から、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（441 mg）を粉末として得た。

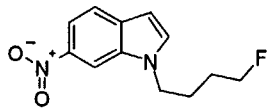
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.93 - 2.13 (4 H, m), 4.14 (2 H, t, J=6.3 Hz), 6.03 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.40 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.76 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.30 - 7.41 (3 H, m), 7.53 (2 H, dd, J=8.6, 5.2 Hz), 8.02 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)

実施例440

1-tert-ブチル-N-[1-(4-フルオロブチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

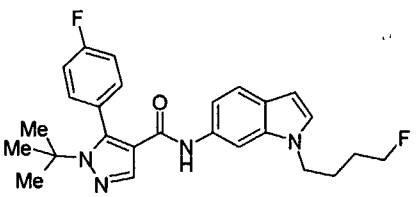


(1) 1-(4-フルオロブチル)- 6-ニトロ-1H-インドール



実施例428-(1)と同様にして、6-ニトロインドール（0.97 g）、tert-ブトキシカリウム（0.81 g）と4-ブロモ-1-フルオロブタン（1.12 g）から、1-(4-フルオロブチル)- 6-ニトロ-1H-インドール（1.31 g）を粉末として得た。1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 - 1.81 (2 H, m), 1.99 - 2.10 (2 H, m), 4.28 (2 H, t, J=7.1 Hz), 4.40 (1 H, t, J=5.7 Hz), 4.55 (1 H, t, J=5.7 Hz), 6.59 - 6.63 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.66 (1 H, d, J=8.9 Hz), 8.01 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.33 (1 H, d, J=2.1 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-[1-(4-フルオロブチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



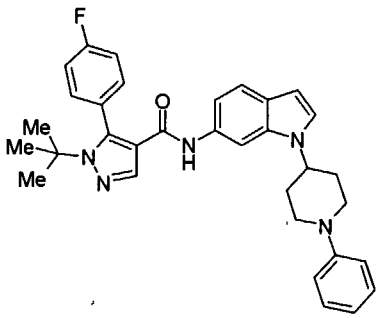
実施例428-(1), (2)と同様にして、実施例440-(1)で得た1-(4-フルオロブチル)- 6-ニトロ-1H-インドール（1.31 g）、10%パラジウム/活性炭（50%水含有）（0.5 g）、実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（398 mg）及びオキザリルクロリド（0.199 ml）から、1-tert-ブチル-N-[1-(4-フルオロブチル)-1H-インドール-6-イル]-

5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (565 mg) を粉末として得た。

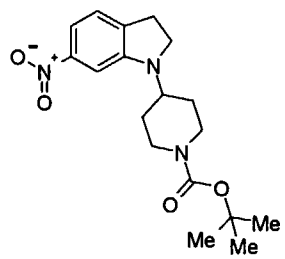
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.54 - 1.74 (2 H, m), 1.93 (2 H, qd, J=7.4, 7.2 Hz), 4.11 (2 H, t, J=7.0 Hz), 4.33 (1 H, t, J=5.9 Hz), 4.48 (1 H, t, J=5.9 Hz), 6.03 (1 H, dd, J=8.5, 1.9 Hz), 6.38 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.75 (1 H, s), 7.02 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.28 - 7.40 (3 H, m), 7.49 - 7.56 (2 H, m), 8.02 (1 H, s), 8.12 (1 H, s)

実施例 441

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) tert-ブチル 4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

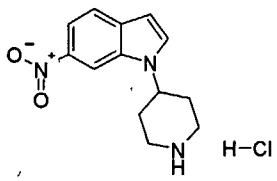


6-ニトロインドリン (1.64 g) の酢酸 (20 ml) 溶液に tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート (1.99 ml) を加え、30 分間撹拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ酸ナトリウム (5.89 g) を加えて、3.5 時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、

酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、tert-ブチル 4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.17 g) を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.50 - 1.65 (2 H, m), 1.79 (2 H, d, J=12.8 Hz), 2.82 (2 H, t, J=12.3 Hz), 3.03 (2 H, t, J=8.5 Hz), 3.46 - 3.61 (3 H, m), 4.27 (2 H, d, J=11.3 Hz), 7.06 - 7.12 (2 H, m), 7.50 (1 H, dd, J=7.9, 1.9 Hz)

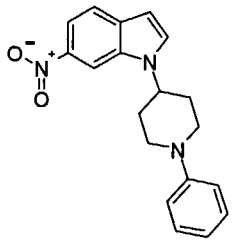
(2) 6-ニトロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール塩酸塩



実施例 441-(1)で得た tert-ブチル 4-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.17 g) のトルエン (22 ml) 溶液に二酸化マンガン (2.56 g) を加え、Dean-Stark で脱水しながら加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮した。残渣の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 4N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (7.8 ml) を加え、24 時間撹拌した。反応液を濃縮した後、残渣を酢酸エチルで洗浄しながら、ろ取して、6-ニトロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール塩酸塩 (1.64 g) を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.10 - 2.20 (2 H, m), 2.21 - 2.35 (2 H, m, J=12.7, 12.6, 12.6, 4.0 Hz), 3.17 (2 H, q, J=12.1 Hz), 3.45 (2 H, d, J=12.6 Hz), 5.03 (1 H, tt, J=11.7, 4.1 Hz), 6.75 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.74 - 7.79 (1 H, m), 7.83 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.94 (1 H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 8.70 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.16 (1 H, s), 9.28 (1 H, s)

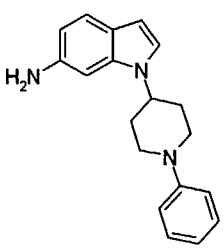
(3) 6-ニトロ-1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール



実施例441-(2)で得た6-ニトロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール塩酸塩（0.7 g)のTHF（5 ml）懸濁液に飽和炭酸カリウム水溶液（5 ml）を加えて5分間撹拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣にフェニルボロン酸（0.61 g）、酢酸銅（II）1水和物（50 mg）、4Åモレキュラーシーブ（1.22 g）とジクロロメタン（10 ml）を加え、酸素気流下40℃で二日間撹拌した。不溶物をセライトろ過でろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、6-ニトロ-1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール（307 mg）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.14 - 2.27 (4 H, m), 2.97 - 3.07 (2 H, m), 3.84 - 3.95 (2 H, m), 4.44 - 4.55 (1 H, m), 6.65 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.92 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.02 (2 H, d, J=7.7 Hz), 7.32 (2 H, dd, J=8.7, 7.3 Hz), 7.53 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.67 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.03 (1 H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.41 (1 H, d, J=1.7 Hz)

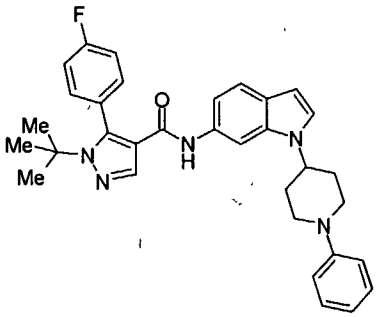
(4) 1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-アミン



実施例441-(3)で得た6-ニトロ-1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール(303 mg)のエタノール(2 ml)－THF(2 ml)混合溶液に10%パラジウム/活性炭(50%水含有)(0.1 g)を加え、水素気流下で2時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-アミン(172 mg)を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.09 - 2.23 (4 H, m), 2.94 (2 H, ddd, J=12.6, 7.5, 7.3 Hz), 3.65 (2 H, br. s.), 3.82 - 3.91 (2 H, m), 4.17 - 4.29 (1 H, m), 6.41 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.58 (1 H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 6.70 (1 H, d, J=1.7 Hz), 6.90 (1 H, t, J=7.3 Hz), 6.98 - 7.06 (3 H, m), 7.30 (2 H, dd, J=8.7, 7.3 Hz), 7.41 (1 H, d, J=8.3 Hz)

(5) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

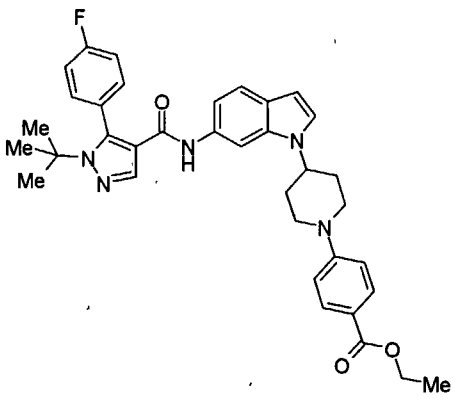


実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(398 mg)、オキザリルクロリド(0.199 ml)、実施例441-(4)で得た1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-アミン(146 mg)とトリエチルアミン(0.14 ml)を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(227 mg)を粉末として得た。

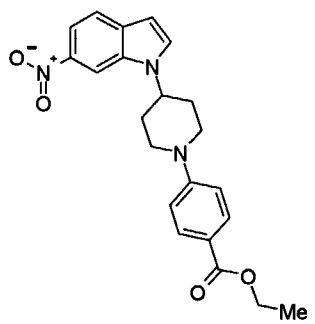
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 2.08 - 2.18 (4 H, m), 2.89 - 3.02 (2 H, m), 3.83 (2 H, d, J=12.6 Hz), 4.37 (1 H, ddd, J=10.2, 5.0, 4.9 Hz), 6.00 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.43 (1 H, d, J=2.8 Hz), 6.77 (1 H, s), 6.89 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.00 (2 H, dd, J=8.8, 1.0 Hz), 7.17 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.26 - 7.39 (5 H, m), 7.53 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.14 (1 H, s)

実施例442

4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-イル}安息香酸エチル



(1) 4-[4-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル

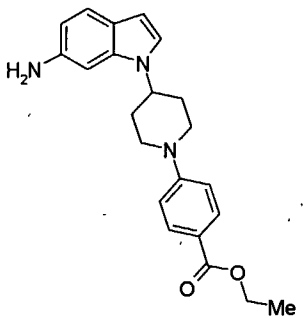


実施例441-(2)で得た6-ニトロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール塩酸塩 (0.93 g)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (1.28 g) 、酢酸銅

(II) 1水和物 (66 mg) 及び4Åモレキュラーシーブ (1.61 g) を用いて、実施例441-(3) と同様の操作により、4-[4-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル (474 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.0 Hz), 2.02 - 2.10 (4 H, m), 3.11 - 3.23 (2 H, m), 4.12 (2 H, d, J=12.9 Hz), 4.25 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.93 - 5.04 (1 H, m), 6.69 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.06 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.74 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.81 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.92 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.97 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.70 (1 H, d, J=1.9 Hz)

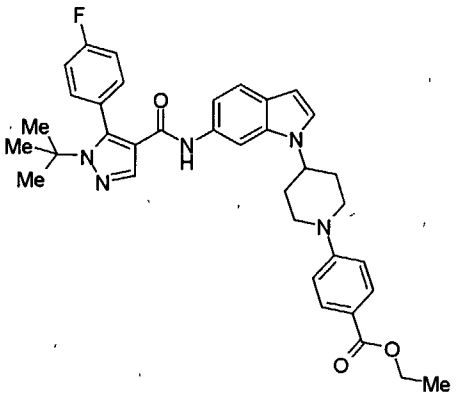
(2) 4-[4-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル



実施例442-(1) で得た4-[4-(6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル (474 mg) 及び10%パラジウム/活性炭 (50%水含有) (0.4 g) を用い、実施例441-(4) と同様の操作により、4-[4-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル (208 mg) を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (3 H, t, J=7.2 Hz), 2.03 - 2.23 (4 H, m), 3.06 (2 H, td, J=12.5, 3.0 Hz), 3.65 (2 H, br. s.), 4.05 (2 H, d, J=12.9 Hz), 4.24 - 4.39 (3 H, m), 6.40 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.58 (1 H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 6.68 (1 H, d, J=1.5 Hz), 6.94 (2 H, d, J=9.1 Hz), 6.99 (1 H, d, J=3.4 Hz), 7.41 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (2 H, d, J=9.1 Hz)

(3) 4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-イル}安息香酸エチル

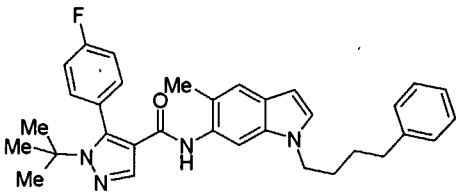


実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (144 mg) 、オキザリルクロリド (0.072 ml) 、トリエチルアミン (0.23 ml) と実施例442-(2)で得た4-[4-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル (200 mg) を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により、4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-イル}安息香酸エチル (293 mg) を粉末として得た。

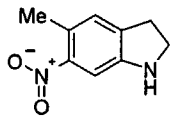
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.49 (9 H, s), 1.98 - 2.20 (4 H, m), 3.03 - 3.14 (2 H, m), 4.03 (2 H, d, J=13.2 Hz), 4.34 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.38 - 4.50 (1 H, m), 5.97 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.42 (1 H, d, J=3.2 Hz), 6.78 (1 H, s), 6.92 (2 H, d, J=9.0 Hz), 7.12 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.30 - 7.40 (3 H, m), 7.53 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 7.92 - 7.99 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 8.19 (1 H, s)

実施例443

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



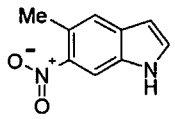
(1) 5-メチル-6-ニトロインドリン



5-メチルインドリン (5.30 g) の濃硫酸 (30 ml) 溶液に氷冷下、硝酸カリウム (5.63 g) をゆっくりと少量ずつ加えた。反応液を氷冷下で35分間撹拌した後、室温で1.5時間撹拌した。反応液を氷に注ぎ、pH4になるまで8N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-メチル-6-ニトロインドリン (4.06 g) を油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (3 H, s), 3.05 (2 H, t, J=8.4 Hz), 3.63 (2 H, t, J=8.4 Hz), 3.90 (1 H, br. s.), 7.00 (1 H, s), 7.18 (1 H, s)

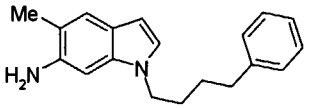
(2) 5-メチル-6-ニトロ-1H-インドール



実施例443-(1) で得られた5-メチル-6-ニトロインドリン (4.06 g) のトルエン (40 ml) 溶液に二酸化マンガン (9.32 g) を加え、Dean-Starkで脱水しながら加熱還流した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、5-メチル-6-ニトロ-1H-インドール (2.23 g) を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.70 (3 H, s), 6.56 (1 H, td, J=2.6, 0.9 Hz), 7.45 (1 H, t, J=2.8 Hz), 7.51 (1 H, s), 8.23 (1 H, s), 8.49 (1 H, br. s.)

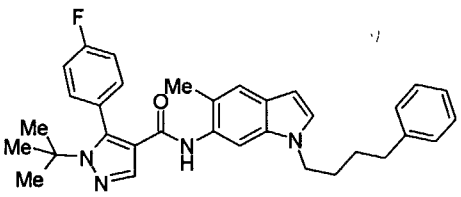
(3) 5-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン



実施例428-(1)と同様の操作により、実施例443-(2)で得られた5-メチル-6-ニトロ-1H-インドール(2.23 g)、tert-ブトキシカリウム(0.76 g)、(4-ブロモブチル)ベンゼン(1.33 g)及び10%パラジウム/活性炭(50%水含有)(0.2 g)を用いて5-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン(743 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 1.72 (2 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m), 2.26 (3 H, s), 2.61 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.58 (2 H, br. s.), 3.99 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.30 (1 H, d, J=0.8 Hz), 6.59 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.11 - 7.20 (3 H, m), 7.23 - 7.30 (3 H, m)

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



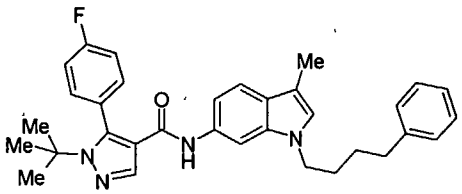
実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(131 mg)、オキザリルクロリド(0.065 ml)、トリエチルアミン(0.21 ml)と実施例443-(3)で得た5-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン(139 mg)を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-1-(4-フェニルブ

チル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（146 mg）を粉末として得た。

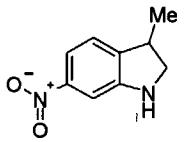
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 1.70 (3 H, s), 1.78 - 1.89 (2 H, m), 2.59 (2 H, t, J=7.6 Hz), 4.06 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.29 (1 H, d, J=2.6 Hz), 6.75 (1 H, s), 6.97 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.10 - 7.19 (3 H, m), 7.22 - 7.30 (5 H, m), 7.50 - 7.57 (2 H, m), 8.15 (2 H, d, J=7.5 Hz)

実施例 444

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



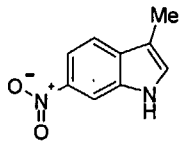
(1) 3-メチル-6-ニトロインドリン



3-メチルインドリン（2.41 g）、濃硫酸（15 ml）及び硝酸カリウム（2.56 g）を用い、実施例 443-(1)と同様の操作により、3-メチル-6-ニトロインドリン（1.87 g）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (3 H, d, J=6.8 Hz), 3.24 (1 H, t, J=8.3 Hz), 3.42 (1 H, qt, J=7.6, 7.4 Hz), 3.82 (1 H, t, J=8.7 Hz), 4.00 (1 H, br. s.), 7.12 (1 H, dd, J=8.3, 1.1 Hz), 7.35 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.59 (1 H, dd, J=8.0, 1.9 Hz)

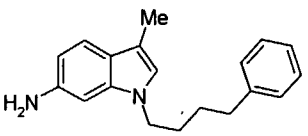
(2) 3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール



実施例444-(1)で得られた3-メチル-6-ニトロインドリン(1.87 g)及び二酸化マンガン(4.29 g)を用い、実施例443-(2)と同様の操作により、3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール(1.25 g)を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.36 (3 H, d, J=1.1 Hz), 7.29 (1 H, dd, J=2.3, 0.8 Hz), 7.60 (1 H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (1 H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 8.34 (1 H, d, J=1.9 Hz), 8.47 (1 H, br. s.)

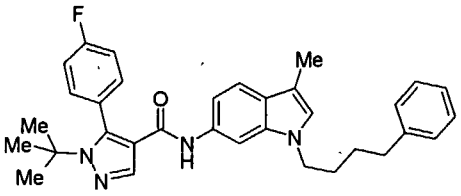
(3) 3-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン



実施例428-(1)と同様の操作により、実施例444-(2)で得られた3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール(1.00 g)、tert-ブトキシカリウム(0.76 g)、(4-ブロモブチル)ベンゼン(1.45 g)及び10%パラジウム/活性炭(50%水含有)(0.5 g)を用いて、3-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン(1.13 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 1.69 (2 H, m), 1.75 - 1.86 (2 H, m), 2.25 (3 H, d, J=0.9 Hz), 2.61 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.60 (2 H, br. s.), 3.92 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.51 - 6.56 (2 H, m), 6.63 (1 H, d, J=1.1 Hz), 7.11 - 7.21 (3 H, m), 7.23 - 7.34 (3 H, m)

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

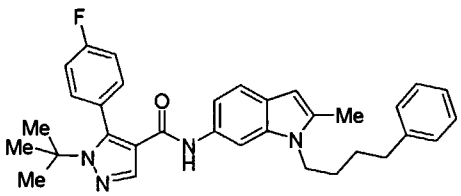


実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(131 mg)、オキザリルクロリド(0.065 ml)、トリエチルアミン(0.21 ml)と実施例444-(3)で得た3-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン(139 mg)を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(223 mg)を粉末として得た。

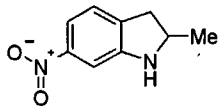
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.54 - 1.65 (2 H, m), 1.75 - 1.85 (2 H, m), 2.23 (3 H, d, J=0.9 Hz), 2.59 (2 H, t, J=7.6 Hz), 3.99 (2 H, t, J=7.0 Hz), 6.05 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 6.73 (1 H, br. s.), 6.75 (1 H, d, J=0.9 Hz), 7.10 - 7.19 (3 H, m), 7.23 - 7.35 (5 H, m), 7.52 (2 H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 7.91 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.12 (1 H, s)

実施例445

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



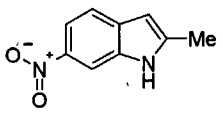
(1) 2-メチル-6-ニトロインドリン



2-メチルインドリン（13.32 g）、濃硫酸（50 ml）及び硝酸カリウム（14.15 g）を用い、実施例443-(1)と同様の操作により、2-メチル-6-ニトロインドリン（3.56 g）を油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, d, J=6.2 Hz), 2.69 (1 H, dd, J=16.9, 7.1 Hz), 3.21 (1 H, dd, J=16.6, 8.7 Hz), 4.01 - 4.18 (2 H, m), 7.12 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.31 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=8.0, 2.0 Hz)

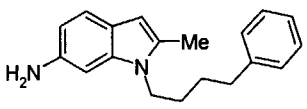
(2) 2-メチル-6-ニトロ-1H-インドール



実施例445-(1)で得られた2-メチル-6-ニトロインドリン（3.56 g）及び二酸化マンガン（8.17 g）を用い、実施例443-(2)と同様の操作により、2-メチル-6-ニトロ-1H-インドール（2.03 g）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.52 (3 H, d, J=0.8 Hz), 6.34 (1 H, d, J=1.1 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1 H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 8.28 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.57 (1 H, br. s.)

(3) 2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン

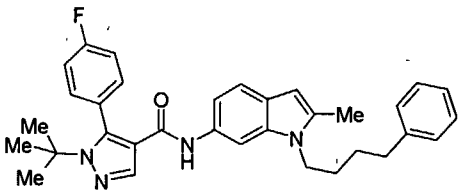


実施例428-(1)と同様の操作により、実施例445-(2)で得られた2-メチル-6-ニトロ-1H-インドール（1.00 g）、tert-ブトキシカリウム（0.76 g）、1-(4-ブロモブチル)ベンゼン（1.45 g）及び10%パラジウム/活性炭（50%水含

有）（0.5 g）を用いて、2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン（0.87 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 - 1.79 (4 H, m), 2.33 (3 H, d, J=0.9 Hz), 2.63 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.57 (2 H, br. s.), 3.94 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.08 (1 H, s), 6.49 - 6.53 (2 H, m), 7.12 - 7.21 (3 H, m), 7.23 - 7.30 (3 H, m)

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

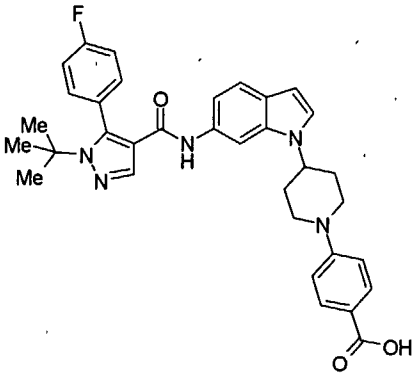


実施例2-(2)で得た1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（131 mg）、オキザリルクロリド（0.065 ml）、トリエチルアミン（0.21 ml）と実施例445-(3)で得た2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-アミン（139 mg）を用いて、実施例415-(2)と同様の操作により、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-メチル-1-(4-フェニルブチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（220 mg）を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.59 - 1.80 (4 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.60 (2 H, t, J=7.4 Hz), 4.00 (2 H, t, J=7.1 Hz), 6.03 (1 H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 6.10 (1 H, s), 6.71 (1 H, s), 7.11 - 7.19 (3 H, m), 7.22 - 7.35 (5 H, m), 7.52 (2 H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 7.88 (1 H, s), 8.13 (1 H, s)

実施例446

4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-イル}安息香酸

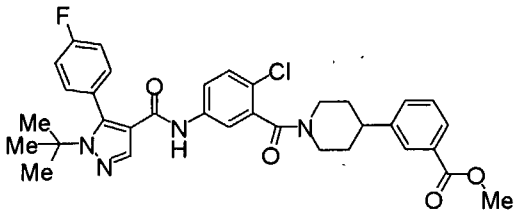


実施例 442-(3) で得られた 4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-イル}安息香酸エチル (274 mg)のエタノール (6 ml) —THF (3 ml) 混合溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.67 ml) を加え、60℃で 8 時間撹拌した。反応液を水で希釈した後、2N 塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮後、残渣を酢酸エチルで洗浄しながら、ろ取して、4-{4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ピペリジン-1-イル}安息香酸 (233 mg) を粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9 H, s), 1.93 - 2.05 (4 H, m), 3.01 - 3.15 (2 H, m), 4.07 (2 H, d, J=12.9 Hz), 4.39 - 4.52 (1 H, m), 6.36 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.02 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.07 (1 H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.29 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.38 - 7.48 (4 H, m), 7.78 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.84 (1 H, s), 8.11 (1 H, s), 9.49 (1 H, s)

実施例 447

3-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



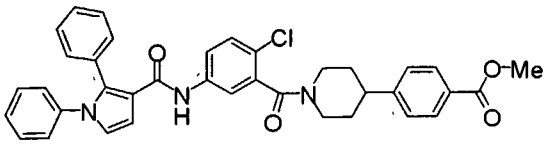
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（947.4 mg)、3-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル塩酸塩（499.6 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（700.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.476 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、ＷＳＣ（525.0mg）を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:9)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（1.0582 g）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.68 - 1.89 (3 H, m), 1.90 - 2.08 (1 H, m), 2.70 - 2.95 (2 H, m), 2.98 - 3.33 (1 H, m), 3.43 - 3.63 (1 H, m), 3.92 (3 H, d, J=5.1 Hz), 4.78 - 5.00 (1 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.88 - 7.15 (1 H, m), 7.20 (1 H, dd, J=11.7, 3.0 Hz), 7.27 - 7.36 (3 H, m), 7.37 - 7.54 (4 H, m), 7.83 - 7.95 (2 H, m), 8.05 (1 H, d, J=2.3 Hz)

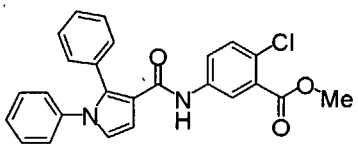
融点 112.1-114.0℃

実施例448

4-[1-(2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



(1) 2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル

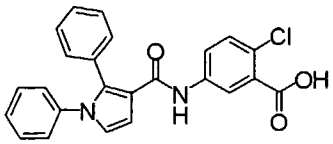


実施例353-(1)で得られた1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(309.5 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.020 ml)溶液にオキザリルクロリド(1.02 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(260.1 mg)及びトリエチルアミン(1.21 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル(397.0 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.90 (3 H, s), 6.95 (2 H, s), 7.09 (2 H, s), 7.16 (1 H, s), 7.31 (7 H, s), 7.41 (3 H, s), 7.67 (1 H, s)

融点 169.0-169.5℃

(2) 2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸

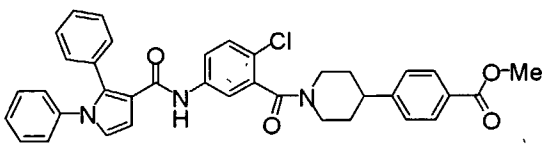


実施例448-(1)で得られた2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル（397.0 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）及びエタノール（5 ml）に1N水酸化リチウム水溶液（1.0 ml）及び1N水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水（20 ml）に懸濁し、2N塩酸（3.0 ml）で酸性にし、析出した結晶をろ取した。2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸（341.6 mg）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.91 - 6.98 (2 H, m), 7.04 - 7.15 (2 H, m), 7.21 (1 H, s), 7.27 - 7.52 (10 H, m), 7.61 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点 113.4-113.4℃

(3) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



実施例448-(2)で得られた2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸（320.5 mg）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（168.2 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（235.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.160 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、ＷＳＣ（176.5 mg）を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－3:7)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン

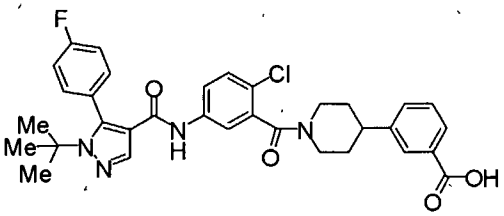
(1:3)で再結晶し、4-[1-(2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(409.3 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 - 1.54 (1 H, m), 1.67 - 1.88 (2 H, m), 1.90 - 2.04 (1 H, m), 2.63 - 2.96 (2 H, m), 2.99 - 3.30 (1 H, m), 3.45 - 3.69 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=3.0 Hz), 4.78 - 5.11 (1 H, m), 6.86 - 7.01 (2 H, m), 7.05 - 7.18 (3 H, m), 7.19 - 7.25 (1 H, m), 7.27 - 7.45 (12 H, m), 7.99 (2 H, t, J=8.6 Hz)

融点 222.2-223.4℃

実施例449

3-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



実施例447で得られた3-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(530.1 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)及びエタノール(10 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(1.00 ml)及び1N水酸化リチウム水溶液(1.00 ml)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、6N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-

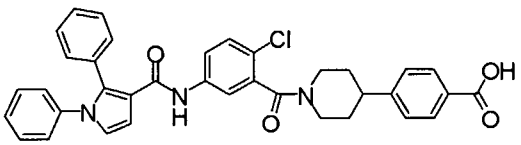
フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（425.4 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.43 (9 H, m), 1.44 - 1.99 (4 H, m), 2.79 - 3.06 (2 H, m), 3.04 - 3.28 (2 H, m), 4.52 - 4.74 (1 H, m), 7.19 - 7.32 (2 H, m), 7.36 - 7.70 (7 H, m), 7.79 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.12 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.89 (1 H, d, J=9.8 Hz)

融点 151.2-157.5℃

実施例 450

4-[1-(2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸



実施例 448-(3)で得られた 4-[1-(2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（179.0 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）及びエタノール（10 ml）溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液（1.00 ml）及び 1N 水酸化リチウム水溶液(0.30 ml)を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸（1.30 ml)で中和した。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をエタノール－酢酸エチル－n-ヘキサン(1:5:15)で再結晶し、4-[1-(2-クロロ-5-{[(1,2-ジフェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸（156.5 mg）を無色粉末として得た。

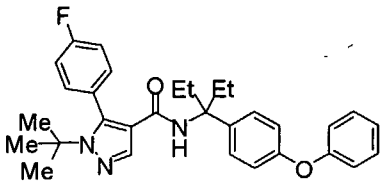
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 - 1.97 (4 H, m), 2.76 - 3.06 (2 H, m), 3.09 - 3.27 (1 H, m), 3.40 - 3.54 (1 H, m), 4.56 - 4.77 (1 H, m), 6.92 (1 H, t, J=3.0 Hz), 7.11 (2 H, d, J=7.3 Hz), 7.15 - 7.47 (12

H, m), 7.58 - 7.77 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.82 (1 H, d, J=5.1 Hz), 12.82 (1 H, s)

融点 283.6-284.9℃

実施例 451

1-tert-ブチル-N-[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



4-フェノキシ安息香酸 (5.12 g) のエタノール (100 ml) 懸濁液に、氷冷下で塩化チオニル (4.27 g)をゆっくり加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。得られた無色液体 (5.8 g) をジエチルエーテル (150 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) に溶かし、2Mエチルマグネシウムブロマイドーテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を氷冷下で加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた液体 (6.0 g) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリメチルシリルアジド (3.31 g) 及び三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (4.07 g) を氷冷下で加え、室温で12時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (2.72 g) に氷冷下で滴下し、室温で6時間攪拌した。過剰の水素化リチウムアルミニウムを硫酸ナトリウム10水和物で処理し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をろ取した。

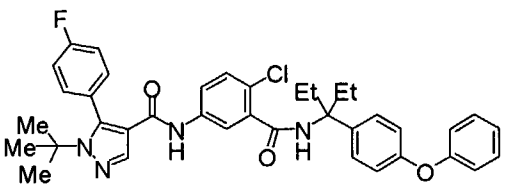
酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、ジエチルエーテルで洗浄し、3-(4-フェノキシフェニル)ペンタン-3-アミン塩酸塩（6.99 g）を無色結晶として得た。

実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（114.9 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.020 ml）溶液に、オキザリルクロリド（0.382 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、上で得られた3-(4-フェノキシフェニル)ペンタン-3-アミン塩酸塩（127.9 mg）及びトリエチルアミン（0.476 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)－酢酸エチル〕で精製し、1-tert-ブチル-N-[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（114.0 mg）を無色粘性液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.52 (6 H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (9 H, s), 1.65 - 1.83 (2 H, m), 1.84 - 1.99 (2 H, m), 5.04 (1 H, s), 6.81 - 6.89 (2 H, m), 6.89 - 7.04 (4 H, m), 7.09 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.19 - 7.38 (4 H, m), 7.44 - 7.54 (2 H, m), 7.99 (1 H, s)

実施例452

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]カルバモイル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



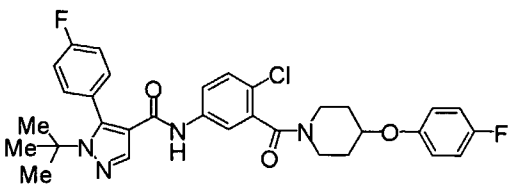
実施例451で中間体として得られた3-(4-フェノキシフェニル)ペンタン-3-アミン塩酸塩（177.8 mg）、実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（252.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.106 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩（300.0 mg）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－2:3)〕で精製し、ジエチルエーテルで結晶化し、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]カルバモイル}フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（166.3 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.82 (6 H, t, J=7.2 Hz), 1.21 (6 H, t, J=7.0 Hz), 1.46 (9 H, s), 2.04 - 2.32 (4 H, m), 3.48 (4 H, q, J=6.8 Hz), 6.23 (1 H, s), 6.76 (1 H, s), 6.94 - 7.16 (6 H, m), 7.23 - 7.29 (3 H, m), 7.29 - 7.38 (4 H, m), 7.42 - 7.53 (3 H, m), 8.04 (1 H, s)

融点 114.2℃（分解）

実施例453

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



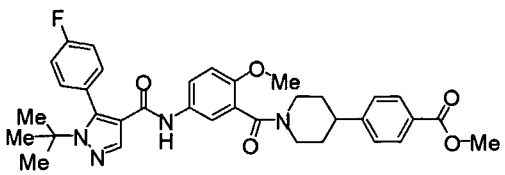
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（122.7 mg）、4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン塩酸塩（68.5 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（83.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.057 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、ＷＳＣ（62.3 mg）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:4)〕で精製し、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（167.3 mg）を無色粉末として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.61 - 2.09 (4 H, m), 2.97 - 3.58 (3 H, m), 3.75 - 3.94 (2 H, m), 4.41 - 4.53 (1 H, m), 6.63 - 6.72 (1 H, m), 6.81 - 7.08 (5 H, m), 7.22 (1 H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 7.28 - 7.36 (2 H, m), 7.43 - 7.52 (2 H, m), 8.05 (1 H, s).

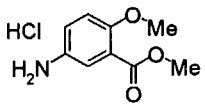
融点 219.4-220.7℃

実施例454

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



(1) 5-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩

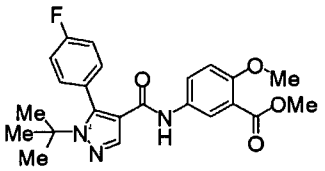


2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（5.00 g）のエタノール（229 ml）及び水（40 ml）の混合溶液に、塩化カルシウム（1.32 g）及び鉄粉（6.62 g）を加え、90℃で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（4:1）→酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル（50 ml）に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液（50 ml）を加え、析出した結晶をろ取し、5-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩（4.85 g）を赤色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.81 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.46 (1 H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 7.59 (1 H, d, J=2.8 Hz), 9.73 (2 H, br. s.)

融点：203.4-203.7℃

(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸メチル



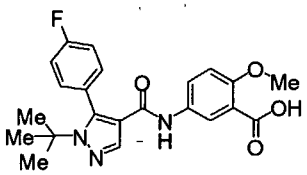
実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（3.004 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.040 ml）のテトラヒドロフラン（60 ml)溶液 にオキザリルクロリド（10 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（100 ml）に溶解し、実施例454-(1)で得られた5-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩（3.00 g）及びトリエチルアミン（11 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を、酢酸エチル－n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニ

ル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸メチル (4.74 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.76 (6 H, s), 7.05 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.35 - 7.46 (2 H, m), 7.66 (1 H, dd, J=9.0, 2.8 Hz), 7.90 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.11 (1 H, s), 9.68 (1 H, s)

融点: 195.8-196.3℃

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸

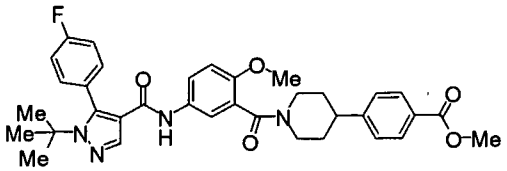


実施例454-(2)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸メチル (1.00 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 及びエタノール (30 ml)溶液 に1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水 (20 ml) に溶解し、6N塩酸 (3.0 ml) で酸性にし、析出した結晶をろ取した。5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸 (0.95 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.75 (3 H, s), 7.00 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.41 (2 H, dd, J=8.9, 5.6 Hz), 7.63 (1 H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 7.83 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 9.61 (1 H, d, J=2.6 Hz), 12.61 (1 H, s)

融点: 249.7-251.6℃

(4) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



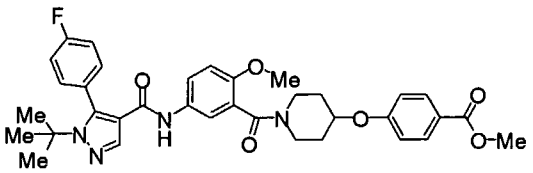
実施例454-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸（203.6 mg）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（108.6 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（152.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.103 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、ＷＳＣ（176.5 mg）を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（244.0 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.46 - 1.79 (3 H, m), 1.78 - 1.94 (1 H, m), 2.68 - 3.20 (4 H, m), 3.35 - 3.48 (1 H, m), 3.76 (3 H, d, J=7.5 Hz), 3.84 (3 H, s), 6.98 (1 H, dd, J=8.8, 1.0 Hz), 7.19 - 7.32 (2 H, m), 7.35 - 7.61 (6 H, m), 7.90 (2 H, dd, J=7.9, 6.0 Hz), 8.09 (1 H, s), 9.60 (1 H, d, J=5.5 Hz)

融点：249.7-251.6℃

実施例455

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



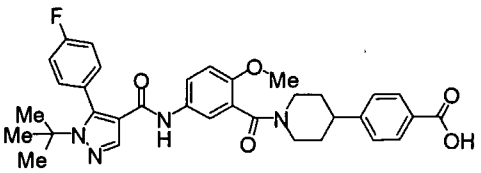
実施例454-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシ安息香酸（201.4 mg）、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩（133.1 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（225.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.188 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、ＷＳＣ（113.0 mg）を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチルで再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル（261.0 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.41 - 1.70 (2 H, m), 1.75 - 2.08 (2 H, m), 3.02 - 3.53 (3 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 3.92 - 4.13 (1 H, m), 4.66 - 4.88 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.09 (2 H, dd, J=8.8, 3.3 Hz), 7.19 - 7.32 (2 H, m), 7.34 - 7.60 (4 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.08 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.59 (1 H, d, J=3.0 Hz)

融点：232.5-232.7℃

実施例456

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



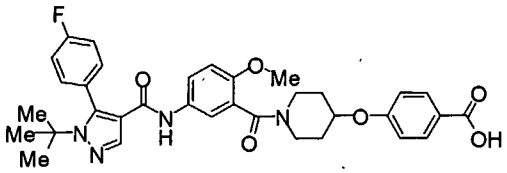
実施例454-(4)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (217.1 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml)を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、6N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、得られた結晶に含まれる酢酸エチルを除去するため、水 (10 ml) に懸濁し、1時間加熱還流した。4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (184.3 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.46 - 1.79 (2 H, m), 1.80 - 1.97 (1 H, m), 2.66 - 3.25 (4 H, m), 3.36 - 3.52 (1 H, m), 3.76 (3 H, d, J=8.1 Hz), 4.64 (1 H, d, J=12.8 Hz), 6.98 (1 H, dd, J=9.0, 1.7 Hz), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.32 - 7.59 (6 H, m), 7.79 - 7.97 (2 H, m), 8.08 (1 H, s), 9.59 (1 H, d, J=5.3 Hz), 12.73 (1 H, s)

融点: 258.6℃(分解)

実施例457

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



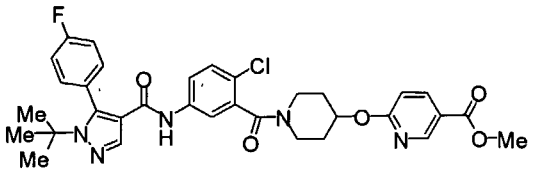
実施例455で得られた4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (226.9 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml)を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、6N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、得られた結晶をさらに水で再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸 (161.0 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.52 - 1.82 (2 H, m), 1.82 - 2.21 (2 H, m), 3.14 - 3.51 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.96 - 4.17 (1 H, m), 5.22 - 5.51 (1 H, m), 6.92 (1 H, dd, J=8.4, 5.7 Hz), 7.20 - 7.32 (2 H, m), 7.36 - 7.46 (3 H, m), 7.52 - 7.69 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=3.8 Hz), 8.14 - 8.21 (1 H, m), 8.73 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.90 (1 H, d, J=6.4 Hz)

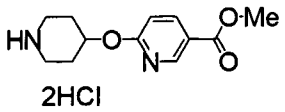
融点: 176.5℃(分解)

実施例458

6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル



(1) 6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニコチン酸メチル二塩酸塩

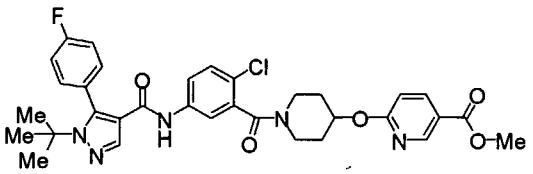


4-ヒドロキシニコチン酸メチル (6.65 g) 及びトリフェニルホスフィン (14.81 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、氷冷下で、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (11.36 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (11.42 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液を滴下した。反応液を氷冷下で1時間、さらに室温で終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (3:1)〕で精製し、6-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}ニコチン酸メチルを得た。これをジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (60 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5N塩酸 (300 ml)を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (50 ml) に溶かし、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (50 ml) を加え、析出した結晶をろ取し、6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニコチン酸メチル二塩酸塩 (9.54 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ ppm 2.04 - 2.34 (4 H, m), 3.16 - 3.36 (2 H, m), 3.37 - 3.61 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 5.21 - 5.39 (1 H, m), 7.00 (1 H, d, J=8.9 Hz), 8.30 (1 H, dd, J=8.9, 2.4 Hz), 8.76 (1 H, d, J=2.4 Hz)

融点：231.6-233.4℃

(2) 6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル



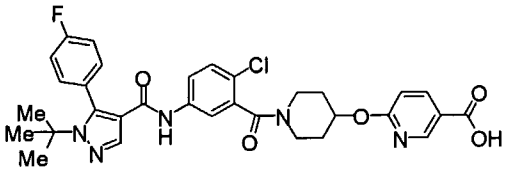
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（287.0 mg）、実施例458-(1)で得られた6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニコチン酸メチル二塩酸塩（224.5 mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（333.4 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.40 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、ＷＳＣ（167.0 mg）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル（406.4 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.49 - 1.73 (2 H, m), 1.76 - 2.12 (2 H, m), 2.96 - 3.25 (2 H, m), 3.75 (3 H, s), 3.89 - 4.13 (1 H, m), 4.57 - 4.87 (1 H, m), 6.92 - 7.13 (3 H, m), 7.20 - 7.32 (2 H, m), 7.36 - 7.61 (4 H, m), 7.86 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.08 (1 H, d, J=1.3 Hz), 9.59 (1 H, d, J=3.2 Hz)

融点：220.9-222.4℃

実施例459

6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸



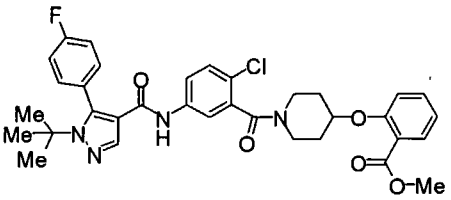
実施例458-(2)で得られた6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル (365.9 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.00 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸 (5.00 ml) で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-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(9:1)〕で精製し、クロロホルム－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸 (287.8 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.47 - 1.78 (2 H, m), 1.81 - 2.15 (2 H, m), 3.08 - 3.53 (3 H, m), 3.94 - 4.18 (1 H, m), 5.23 - 5.49 (1 H, m), 6.82 - 7.00 (1 H, m), 7.16 - 7.33 (2 H, m), 7.34 - 7.49 (3 H, m), 7.50 - 7.70 (2 H, m), 8.03 - 8.23 (2 H, m), 8.69 (1 H, d, J=2.3 Hz), 9.90 (1 H, d, J=5.8 Hz), 13.07 (1 H, br. s.)

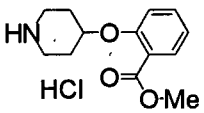
融点：158.2℃(分解)

実施例460

2-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



(1) 2-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩

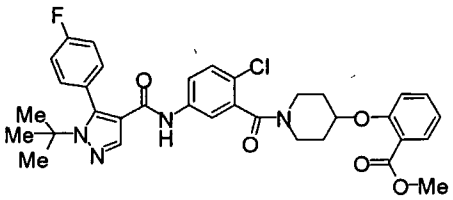


サリチル酸メチル (10.05 g) 及びトリフェニルホスフィン (22.41 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に、氷冷下で、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(17.20 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (17.28 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液を滴下した。反応液を氷冷下で1時間、さらに室温で終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (3:1)〕で精製した。これに氷冷下でトリフルオロ酢酸 (50 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5N塩酸 (500 ml)を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチル－テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒で抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (50ml) に溶かし、4N塩化水素/酢酸エチル溶液 (50ml) を加え、析出した結晶をろ取し、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (14.89g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72 - 2.15 (4 H, m), 2.99 - 3.25 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.69 - 5.00 (1 H, m), 7.05 (1 H, t, J=7.8 Hz),

7.25 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.54 (1 H, dt, J=1.3, 7.8 Hz), 7.69 (1 H, dd, J=7.8, 1.3 Hz), 8.95 (2 H, br. s.)

(2) 2-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



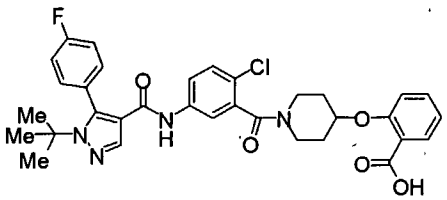
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (360.0 mg) 、実施例460-(1)で得られた2-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (235.3 mg) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (400.0 mg) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.480 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、ＷＳＣ (200.0 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、2-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (495.4 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.61 - 2.03 (4 H, m), 2.97 - 3.22 (2 H, m), 3.60 - 3.90 (2 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.66 - 4.91 (1 H, m), 7.02 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.18 - 7.33 (3 H, m), 7.35 - 7.45 (3 H, m), 7.47 - 7.71 (4 H, m), 8.12 (1 H, s), 9.90 (1 H, s)

融点：107.5-108.7℃

実施例 461

2-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



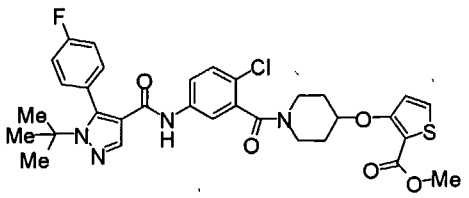
実施例 460-(2)で得られた 2-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (426.4 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、2N 塩酸 (2.00 ml) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、2-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸 (397.9 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.53 - 1.97 (4 H, m), 2.97 - 3.25 (2 H, m), 3.60 - 3.90 (2 H, m), 4.49 - 4.93 (1 H, m), 6.97 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.15 (1 H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 7.27 (2 H, t, J=8.6 Hz), 7.34 - 7.47 (4 H, m), 7.49 - 7.72 (3 H, m), 8.13 (1 H, d, J=5.8 Hz), 9.92 (1 H, d, J=14.7 Hz), 12.75 (1 H, s)

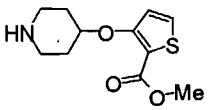
融点: 131.1-133.3℃

実施例 462

3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル



(1) 3-(ピペリジン-4-イルオキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル

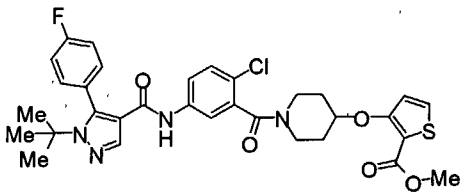


3-ヒドロキシチオフェン-2-カルボン酸メチル (5.00 g) 及びトリフェニルホスフィン (10.78 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、氷冷下で、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (8.27 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (8.31 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液を滴下した。反応液を氷冷下で1時間、さらに室温で終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (19:1→1:1)〕で精製した。これに氷冷下でトリフルオロ酢酸 (80 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5N塩酸 (500 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン (1:3) で再結晶することにより、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル (5.39 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.68 - 1.85 (2 H, m), 1.89 - 2.07 (2 H, m), 2.61 - 2.85 (2 H, m), 3.07 - 3.31 (2 H, m), 3.85 (3 H, s), 4.25 - 4.66 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=5.5 Hz), 7.40 (1 H, d, J=5.5 Hz)

融点: 78.5-78.6℃

(2) 3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル



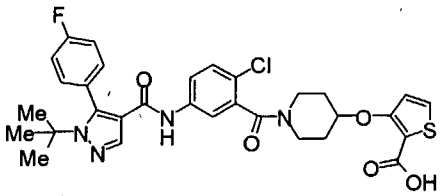
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (405.3 mg) 、実施例462-(1)で得られた3-(ピペリジン-4-イルオキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル (236.0 mg) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (450.0 mg) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.500 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、ＷＳＣ (200.0 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル (564.0 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.58 - 1.97 (4 H, m), 2.99 - 3.26 (2 H, m), 3.66 - 3.80 (2 H, m), 3.73 (3 H, s), 4.67 - 4.88

(1 H, m), 7.17 (1 H, d, J=5.5 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.36 - 7.47 (3 H, m), 7.52 - 7.69 (2 H, m), 7.83 (1 H, d, J=5.5 Hz), 8.12 (1 H, s), 9.90 (1 H, s)

実施例463

3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)チオフェン-2-カルボン酸



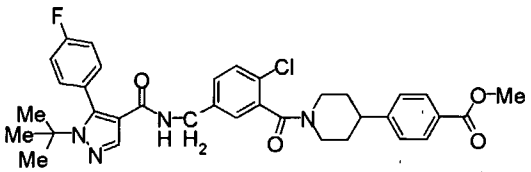
実施例462-(2)で得られた3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)チオフェン-2-カルボン酸メチル (523.9 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.50 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 (200 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、2N塩酸 (3.00 ml) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)チオフェン-2-カルボン酸 (448.4 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.49 - 1.98 (4 H, m), 2.96 - 3.19 (1 H, m), 3.39 - 3.49 (1 H, m), 3.59 - 3.91 (2 H, m), 4.58 - 4.86 (1 H, m), 7.09 (1 H, d, J=5.5 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.8 Hz), 7.35 - 7.47 (3 H, m), 7.48 - 7.79 (3 H, m), 8.12 (1 H, d, J=2.1 Hz), 9.89 (1 H, s), 12.47 (1 H, br. s.)

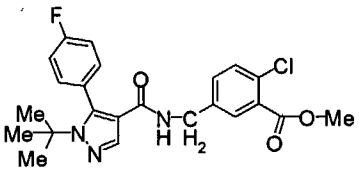
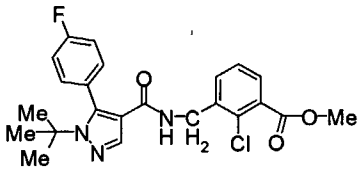
融点：141.6℃(分解)

実施例464

4-(1-{5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



(1) 5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル、3-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル

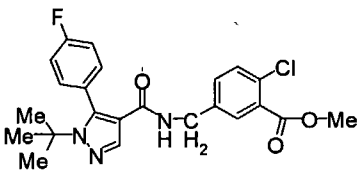



2-クロロ安息香酸 (25.3 g) を濃硫酸 (70 ml) に懸濁し、N-ヒドロキシメチル-2-クロロアセタミド (20.0 g)を20分かけて5-15℃でゆっくり加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、氷水にあけ、1日放置した。析出した結晶をろ取し、水で洗浄後、乾燥した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗い、エタノールで再結晶すると、2-クロロ-5-{[(クロロアセチル)アミノ]メチル}安息香酸および2-クロロ-3-{[(クロロアセチル)アミノ]メチル}安息香酸の混合物 (12.19 g) を無色粉末として得た。この無色粉末を濃塩酸 (40 ml) に懸濁し、4時間加熱還流した。反応液を2日間冷蔵庫に放置し、析出した結晶をろ取した。5-(アミノメチル)-2-クロロ安息香酸塩酸塩及び3-(アミノメチル)-2-クロロ安息香酸塩酸塩の混合物 (8.46 g) を無色粉末として得た。

実施例2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.78 g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.050 ml)

のテトラヒドロフラン（10 ml）にオキザリルクロリド（2.50 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に、上で得られた5-(アミノメチル)-2-クロロ安息香酸塩酸塩及び3-(アミノメチル)-2-クロロ安息香酸塩酸塩の混合物（824.2 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液及びトリエチルアミン（3.25 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、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い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:7)〕で分離精製し、それぞれ、酢酸エチルーn-ヘキサン(1:3)で再結晶し、5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル（968.5 mg）を無色粉末として、また、3-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル（169.1 mg）を無色粉末として得た。

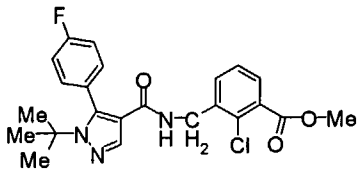
5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (9 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.31 (2 H, d, J=5.7 Hz), 5.09 - 5.27 (1 H, m), 7.06 - 7.18 (3 H, m), 7.30 - 7.39 (3 H, m), 7.48 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.97 (1 H, s)

融点：128.7-128.8℃

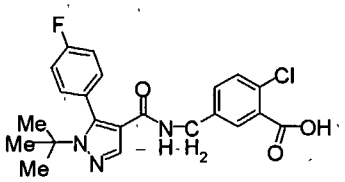
3-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (9 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, J=5.8 Hz), 5.25 - 5.50 (1 H, m), 7.09 - 7.26 (2 H, m), 7.29 - 7.43 (3 H, m), 7.65 (1 H, dd, J=7.7, 1.7 Hz), 7.98 (1 H, s)

融点: 124.1-125.1℃

(2) 5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸

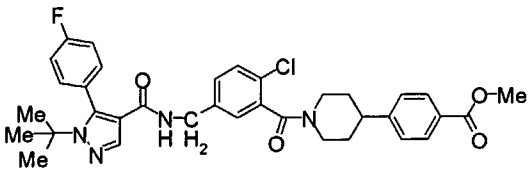


実施例464-(1)で得られた5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸メチル(493.9 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)及びエタノール(5 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2.00 ml)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水(50 ml)を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、6N塩酸(2.50 ml)で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸(492.9 mg)を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (9 H, s), 4.31 (2 H, d, J=5.7 Hz), 5.32 (1 H, t, J=5.7 Hz), 7.06 - 7.21 (3 H, m), 7.30 - 7.42 (3 H, m), 7.60 (1 H, d, J=1.9 Hz), 7.97 (1 H, s)

融点: 185.2-185.3℃

(3) 4-(1-{5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



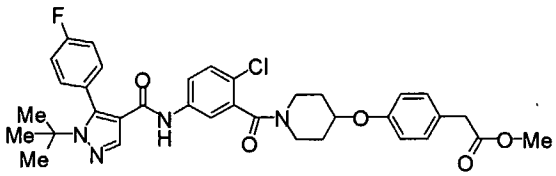
実施例464-(2)で得られた5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロ安息香酸（220.7 mg）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（115.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（236.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.270 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、ＷＳＣ（128.0 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-(1-{5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（255.5 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (5 H, s), 1.35 (4 H, s), 1.43 - 1.81 (2 H, m), 1.84 - 2.01 (1 H, m), 2.81 - 3.00 (2 H, m), 3.01 - 3.24 (1 H, m), 3.25 - 3.30 (2 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.17 - 4.36 (2 H, m), 4.56 - 4.82 (1 H, m), 7.08 - 7.48 (9 H, m), 7.91 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.96 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.24 - 8.40 (1 H, m)

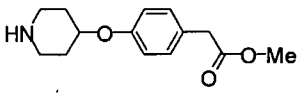
融点：107.2-108.3℃

実施例465

[4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸メチル



(1) [4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]酢酸メチル



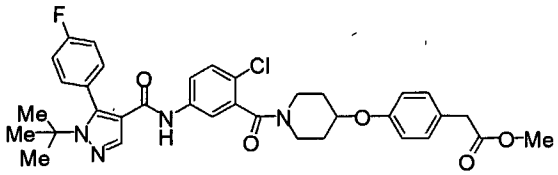
4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル (6.00 g) 及びトリフェニルホスフィン (12.31 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、氷冷下で、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (9.45 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (9.49 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液を滴下した。反応液を氷冷下で1時間、さらに室温で終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (19:1→1:1)〕で精製した。これに氷冷下でトリフルオロ酢酸 (80 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に0.5N塩酸 (500 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン (1:3) で再結晶することにより、[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]酢酸メチル (5.124g) を無色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 1.74 (2 H, m), 1.89 - 2.08 (2 H, m), 2.58 - 2.80 (2 H, m), 3.04 - 3.29 (2 H, m), 3.56 (2 H, s), 3.69 (3

H, s), 4.24 - 4.43 (1 H, m), 6.86 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (2 H, d, J=8.7 Hz)

融点: 64.7-65.1℃

(2) [4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸メチル



実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (318.0 mg) 、実施例465-(1) で得られた[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]酢酸メチル (191.0 mg) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (352.0 mg) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.400 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、WSC (200.0 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1-1:4)〕で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、[4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸メチル (439.7 mg) を無色粉末として得た。

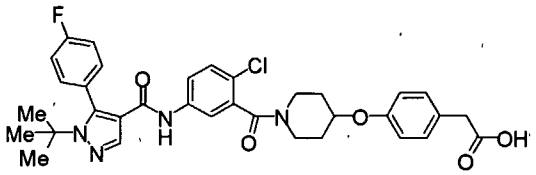
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.45 - 2.11 (4 H, m), 3.04 - 3.25 (1 H, m), 3.38 - 3.51 (2 H, m), 3.59 (2 H, s), 3.59 (3 H, s), 3.82 - 4.14 (1 H, m), 4.49 - 4.76 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.16 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.21 - 7.33 (2 H, m), 7.36 - 7.48 (3 H,

m), 7.53 - 7.67 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=2.1 Hz), 9.89 (1 H, d, J=4.0 Hz)

融点: 199.7-200.1℃

実施例 466

[4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸



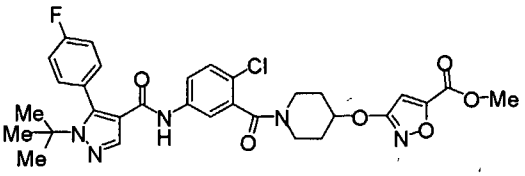
実施例 465-(2)で得られた[4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸メチル (406.9 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 (200 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、2N 塩酸 (2.00 ml) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサン (1:3)で再結晶し、[4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸 (371.4 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.50 - 1.72 (2 H, m), 1.75 - 2.12 (2 H, m), 2.97 - 3.24 (2 H, m), 3.39 (2 H, s), 3.41 - 3.53 (1 H, m), 3.87 - 4.09 (1 H, m), 4.45 - 4.70 (1 H, m), 6.89 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.35 - 7.48 (3 H, m), 7.53 - 7.71 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.89 (1 H, d, J=3.4 Hz)

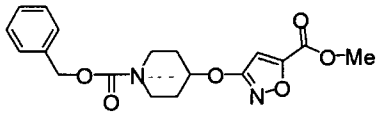
融点: 125.2℃(分解)

実施例 467

3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸メチル



(1) 4-{[5-(メトキシカルボニル)イソキサゾール-3-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

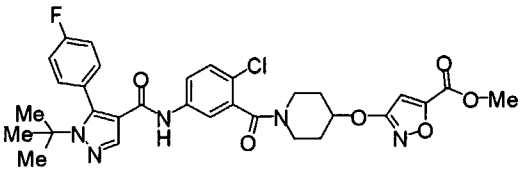


4-ヒドロキシイソキサゾール-5-カルボン酸メチル (2.50 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.96 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、氷冷下で、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (5.34 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (4.59 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を滴下した。反応液を氷冷下で 30 分、さらに室温で終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル (19:1→1:1)〕で精製した。これをジエチルエーテル中で結晶化し、析出した結晶をろ取した。4-{[5-(メトキシカルボニル)イソキサゾール-3-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (4.78 g) を無色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 - 1.90 (2 H, m), 1.96 - 2.14 (2 H, m), 3.31 - 3.49 (2 H, m), 3.69 - 3.87 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 4.80 - 4.98 (1 H, m), 5.14 (2 H, s), 6.53 (1 H, s), 7.30 - 7.42 (5 H, m)

融点: 92.8-92.9℃

(2) 3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸メチル



パラジウム-硫酸バリウム (Pd: 5%) (1.00 g) のメタノール (50 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下で、実施例467-(1)で得られた4-{[5-(メトキシカルボニル)イソキサゾール-3-イル]オキシ}ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (4.78 g) のメタノール (150 ml) 懸濁液を加え、室温で、水素雰囲気下で6時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (19:1→1:1)〕で精製し、3-(ピペリジン-4-イルオキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸メチル (1.64 g) を黄色液体として得た。

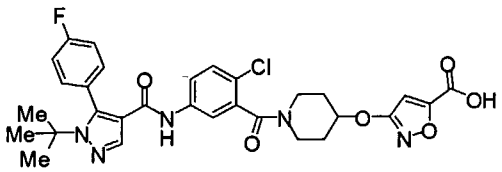
この3-(ピペリジン-4-イルオキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸メチル (511.0 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (940 mg) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.040 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.180 ml)、及びＷＳＣ (570.0 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチルで再結晶し、3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸メチル (484.3 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.48 - 1.83 (2 H, m), 1.91 - 2.21 (2 H, m), 3.02 - 3.25 (2 H, m), 3.40 - 3.49 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.95 - 4.13 (1 H, m), 4.74 - 5.12 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.20 - 7.33 (2 H, m), 7.36 - 7.47 (3 H, m), 7.51 - 7.66 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.91 (1 H, d, J=5.3 Hz)

融点: 220.7-221.8℃

実施例 468

3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸



実施例 467-(2)で得られた 3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸メチル (362.3 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.00 ml) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 (50 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を 1N 塩酸 (4.00 ml) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。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し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)イソキサゾール-5-カルボン酸 (302.8 mg) を無色粉末として得た。

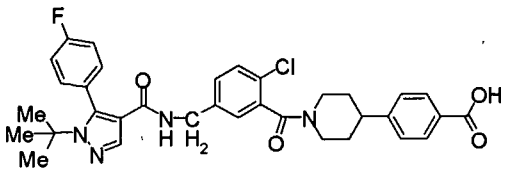
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.49 - 1.81 (2 H, m), 1.85 - 2.22 (2 H, m), 3.01 - 3.25 (2 H, m), 3.38 - 3.49 (1 H, m), 3.94 - 4.10 (1 H, m), 4.70 - 5.02 (1 H, m), 6.67 - 6.87 (1 H, m), 7.21 -

7.34 (2 H, m), 7.36 - 7.47 (3 H, m), 7.53 - 7.71 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.89 (1 H, d, J=4.7 Hz)

融点: 210.0-210.5℃

実施例 469

4-(1-{5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



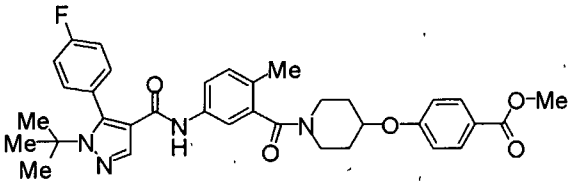
実施例 464-(3)で得られた 4-(1-{5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (230.0 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 及びエタノール (5 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.00 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水 (50 ml) を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を 2N 塩酸 (1.00 ml) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、4-(1-{5-[({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)メチル]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸 (203.8 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (5 H, s), 1.35 (4 H, s), 1.39 - 1.83 (3 H, m), 1.84 - 2.02 (1 H, m), 2.75 - 3.30 (4 H, m), 4.27 (2 H, t, J=5.0 Hz), 4.60 - 4.78 (1 H, m), 7.02 - 7.51 (9 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.21 - 8.37 (1 H, m), 12.88 (1 H, br. s.)

融点: 249.5-249.6℃

実施例 470

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



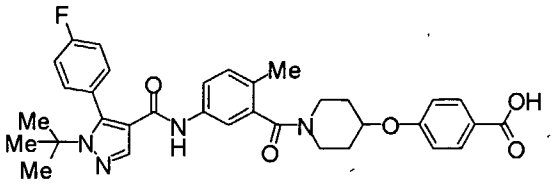
実施例 12 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸 (1.00 g)、実施例 186-(1)で得られた 4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (690.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.16 g) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.32 ml) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、ＷＳＣ (630.0 mg) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、酢酸エチルで再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (1.428 g) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.60 - 2.14 (4 H, m), 2.22 (3 H, s), 3.08 - 3.30 (1 H, m), 3.38 - 3.56 (1 H, m), 3.64 - 3.85 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.92 - 4.08 (1 H, m), 4.56 - 4.83 (1 H, m), 6.62 (1 H, s), 6.68 - 6.84 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.26-7.33 (3 H, m), 7.49 (2 H, dd, J=6.8, 5.5 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.9 Hz), 8.06 (1 H, s)

融点：242.8-245.1℃

実施例 471

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



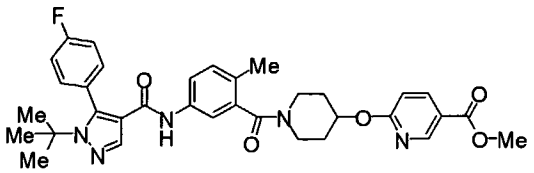
実施例 470 で得られた 4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (1.44 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.00 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、2N 塩酸で pH2 にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸 (1.42 g) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.42 - 1.72 (2 H, m), 1.79 - 2.10 (2 H, m), 2.14 (3 H, s), 3.02 - 3.24 (1 H, m), 3.37 - 3.57 (2 H, m), 3.89 - 4.23 (1 H, m), 4.68 - 4.87 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=9.1 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.32 - 7.59 (4 H, m), 7.86 (2 H, d, J=9.1 Hz), 8.09 (1 H, s), 9.63 (1 H, s), 12.60 (1 H, br. s.)

融点: 210.7-211.7℃

実施例 472

6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル



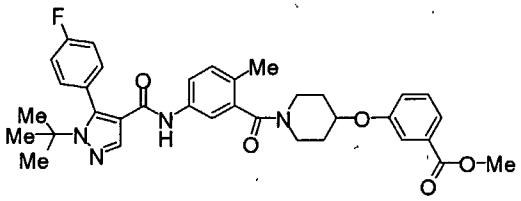
実施例12で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸 (302.4 mg)、実施例458-(1)で得られた6-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニコチン酸メチル二塩酸塩 (240.0 mg) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (350.0mg) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.30 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、ＷＳＣ (167.0 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル (316.2 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.43 - 1.79 (2 H, m), 1.84 - 1.97 (1 H, m), 2.01 - 2.12 (1 H, m), 2.14 (3 H, s), 3.04 - 3.24 (1 H, m), 3.37 - 3.66 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.88 - 4.27 (1 H, m), 5.24 - 5.44 (1 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=8.8, 0.7 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.40-7.44 (4 H, m), 8.09 (1 H, s), 8.17 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 8.73 (1 H, dd, J=2.4, 0.6 Hz), 9.62 (1 H, s)

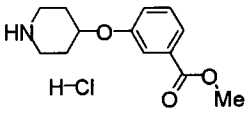
融点：246.0-246.2℃

実施例 473

3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



(1) 3-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩

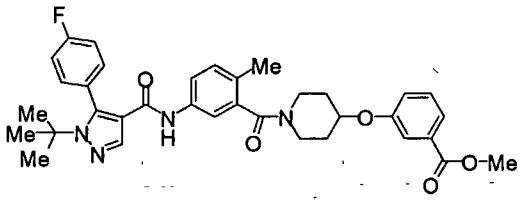


3-ヒドロキシ安息香酸メチル (10.00 g) 及びトリフェニルホスフィン (22.41 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、氷冷下で、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (17.20 g) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (17.28 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。さらに、室温で終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (3:1)〕で精製し、得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (50 mL) に溶かし、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を 0.5N 塩酸に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウム(200 g) をゆっくり加えた後、酢酸エチル/テトラヒドロフラン＝1/1 の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、溶媒を減圧留去した。残渣に 4N 塩酸 (300 mL) を加え、析出した結晶をろ取した。3-ピペリジン-4-イル安息香酸メチル塩酸塩 (6.7262 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ ppm 1.98 - 2.33 (4 H, m), 3.18 - 3.35 (2 H, m), 3.39 - 3.53 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.81 - 4.88 (1 H, m), 7.34 (1 H, dd, J=8.0, 2.3 Hz), 7.51 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.66 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.71 (1 H, d, J=8.0 Hz)

融点: 178.3-178.6℃

(2) 3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



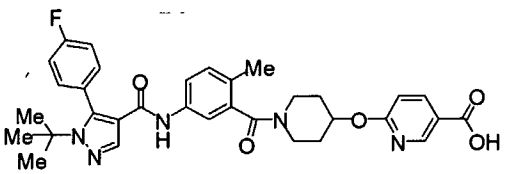
実施例12で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル安息香酸 (305.6 mg)、実施例473-(1)で得られた3-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (211.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (355.0 mg) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、WSC (193.0mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (362.0 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.44 - 1.72 (4 H, m), 1.74 - 1.91 (1 H, m), 1.95 - 2.11 (1 H, m), 2.14 (3 H, s), 2.53 - 2.65 (1 H, m), 3.02 - 3.23 (1 H, m), 3.36 - 3.61 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.89 - 4.21 (1 H, m), 4.66 - 4.86 (1 H, m), 7.14 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.20 - 7.32 (2 H, m), 7.35 - 7.58 (6 H, m), 8.09 (1 H, s), 9.62 (1 H, s)

融点: 211.4-211.6℃

実施例 474

6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸



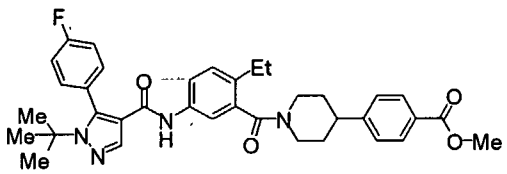
実施例 472 で得られた 6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸メチル (280.0 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N 塩酸 (2.00 ml) で中和し、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を水 (50 ml) に懸濁し、1 時間加熱還流し、さらに、室温で終夜攪拌した。沈澱をろ取し、6-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)ニコチン酸 (240.3 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.46 - 1.75 (2 H, m), 1.80 - 1.97 (1 H, m), 2.02 - 2.13 (1 H, m), 2.14 (3 H, br. s.), 3.05 - 3.24 (1 H, m), 3.36 - 3.59 (1 H, m), 3.95 - 4.27 (2 H, m), 5.22 - 5.45 (1 H, m), 6.88 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.35 - 7.55 (4 H, m), 8.09 (1 H, s), 8.10 - 8.18 (1 H, m), 8.69 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.63 (1 H, s), 13.06 (1 H, s)

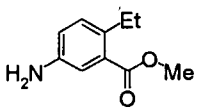
融点: 182.2-182.3℃

実施例 475

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



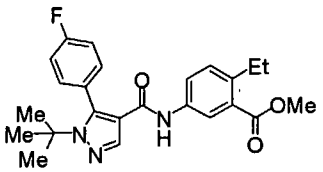
(1) 5-アミノ-2-エチル安息香酸メチル



2-ブロモ-5-ニトロ安息香酸メチル (5.33 g)、トリエチルすず (5.17 g)、塩化リチウム (2.61 g) 及び trans-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジム(II) (0.70 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 中で、100℃で終夜撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (9:1→1:1)〕で精製した。得られた生成物をメタノール (50ml) に溶解し、窒素雰囲気下で、10%パラジウム－炭素 (50%水含有) (1.30 g) に加え、室温、水素雰囲気下で終夜撹拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (91:9→17:83)〕で精製し、5-アミノ-2-エチル安息香酸メチル (2.13 g) を無色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.84 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.62 (2H, br.s), 3.87 (3H, s), 6.77 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.4 Hz)

(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸メチル

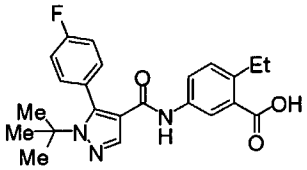


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (3.11 g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.060 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にオキザリルクロリド (10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、実施例475-(1)で得られた5-アミノ-2-エチル安息香酸メチル (2.13 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 及びトリエチルアミン (12 ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、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い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (9:1→3:2)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン (1:3) で再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸メチル (4.34 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (3 H, t, J=7.5 Hz), 1.48 (9 H, s), 2.88 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.86 (3 H, s), 6.65 (1 H, s), 7.12 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.28 - 7.41 (3 H, m), 7.43 - 7.55 (3 H, m), 8.07 (1 H, s)

融点: 134.7-134.8℃

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸

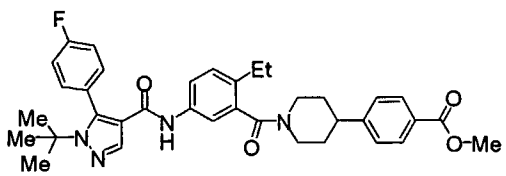


実施例475-(2)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸メチル（1.51 g）のテトラヒドロフラン（20 ml）及びエタノール（20 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（10.0 ml）を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水（250 ml）に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸でpH2にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル—n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸（1.52 g）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.38 (2 H, none), 1.38 (9 H, s), 2.83 (2 H, q, J=7.3 Hz), 7.18 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.42 (2 H, dd, J=8.9, 5.5 Hz), 7.64 (1 H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.12 (1 H, s), 9.70 (1 H, s), 12.81 (1 H, br. s.)

融点：213.2-213.3℃

(4) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



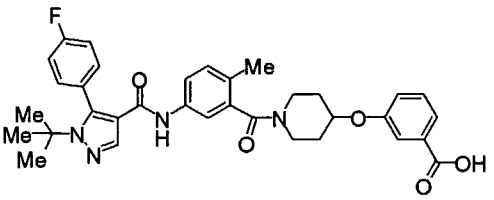
実施例475-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸（503.9 mg）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（300.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（570.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0. 640 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、ＷＳＣ（290.0 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（605.9 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.19 (3 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.41 - 1.82 (3 H, m), 1.83 - 2.00 (1 H, m), 2.33 - 2.47 (1 H, m), 2.69 - 3.25 (4 H, m), 3.35 - 3.49 (1 H, m), 3.84 (3 H, d, J=3.4 Hz), 4.59 - 4.75 (1 H, m), 7.13 - 7.32 (3 H, m), 7.35 - 7.57 (6 H, m), 7.81 - 7.97 (2 H, m), 8.09 (1 H, d, J=6.2 Hz), 9.51 - 9.76 (1 H, m)

融点：222.5-222.9℃

実施例476

3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



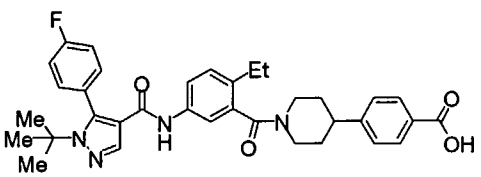
実施例473で得られた3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル（326.0 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）及びエタノール（10 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（2.00 ml）を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸（4.00 ml）で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、3-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸（233.6 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.43 - 1.73 (2 H, m), 1.77 - 2.08 (2 H, m), 2.14 (3 H, s), 3.05 - 3.24 (2 H, m), 3.42 - 3.59 (1 H, m), 3.82 - 4.22 (1 H, m), 4.64 - 4.82 (1 H, m), 7.01 - 7.33 (4 H, m), 7.34 - 7.58 (7 H, m), 8.09 (1 H, s), 9.62 (1 H, s), 13.01 (1 H, br. s.)

融点：249.4-250.3℃

実施例477

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



実施例475-(4)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（576.6 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）

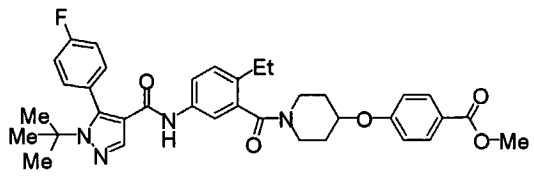
及びエタノール（10 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（2.50 ml）を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸でpH2にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:2)－酢酸エチル〕で精製し、アセトンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（233.6 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 - 1.21 (3 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.41 - 1.81 (3 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 2.36 - 2.62 (2 H, m), 2.76 - 2.99 (2 H, m), 3.00 - 3.18 (1 H, m), 3.35 - 3.49 (1 H, m), 4.59 - 4.80 (1 H, m), 7.13 - 7.57 (9 H, m), 7.82 - 7.96 (2 H, m), 8.09 (1 H, d, J=7.0 Hz), 9.63 (1 H, d, J=7.0 Hz), 12.83 (1 H, br. s.)

融点：164.9-165.0℃

実施例478

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



実施例475-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチル安息香酸（332.3 mg）、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩（240.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（370.0 mg）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.420 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド

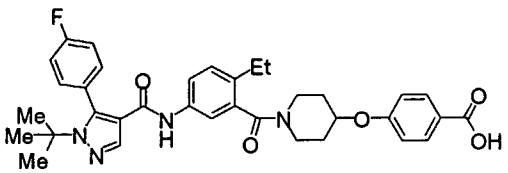
(10 ml) 溶液に、ＷＳＣ (190.0 mg) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:2)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (421.0 mg) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.38 (9 H, s), 1.42 - 1.70 (2 H, m), 1.78 - 2.18 (2 H, m), 2.36 - 2.47 (2 H, m), 3.04 - 3.24 (1 H, m), 3.34 - 3.57 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.91 - 4.19 (1 H, m), 4.68 - 4.87 (1 H, m), 7.09 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.14 - 7.60 (7 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.08 (1 H, d, J=4.0 Hz), 9.53 - 9.75 (1 H, m)

融点：180.6-183.8℃

実施例479

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



実施例478で得られた4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (380.9 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.50 ml)

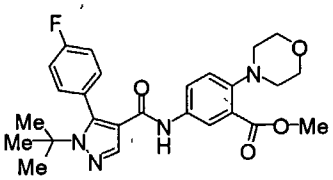
を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水（50 ml）を加え、1N塩酸（3.0 ml）でpH2にし、析出した結晶をろ取し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸（366.8 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.38 (9 H, s), 1.42 - 1.72 (2 H, m), 1.76 - 2.18 (2 H, m), 2.35 - 2.58 (2 H, m), 3.03 - 3.23 (2 H, m), 3.39 - 3.62 (1 H, m), 3.89 - 4.24 (1 H, m), 4.63 - 4.88 (1 H, m), 7.05 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.14 - 7.59 (7 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.08 (1 H, d, J=3.4 Hz), 9.60 (1 H, s), 12.61 (1 H, br. s.)

融点：146.4-146.5℃

実施例480

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（2.50 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.050 ml）のテトラヒドロフラン（50 ml)溶液にオキザリルクロリド（8.30 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（200 ml）に溶解し、5-アミノ-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸メチル（2.50 g）及びトリエチルアミン（9.30 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層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い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン一酢

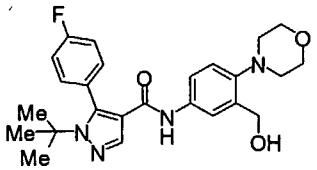
酸エチル（4:1）－酢酸エチル］で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸メチル（4.38 g）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.87 - 3.02 (4 H, m), 3.78 - 3.85 (4 H, m), 3.86 (3 H, s), 6.61 (1 H, s), 6.93 (1 H, d, J=8.9 Hz), 7.27 - 7.36 (3 H, m), 7.42 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.44 - 7.53 (2 H, m), 8.06 (1 H, s)

融点：113.5-116.8℃

実施例481

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)-4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



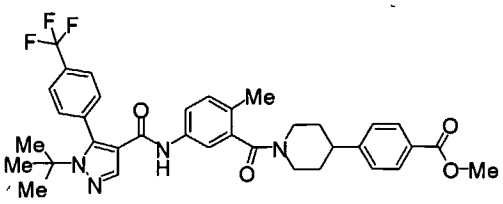
水素化アルミニウムリチウム（1.02 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）懸濁液に氷冷下で、実施例480で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸メチル（2.15 g）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液を滴下し、氷冷下で3時間攪拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え、過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解後、ろ過し、残渣を酢酸エチル（200 ml）で洗浄した。ろ液と洗浄液をあわせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－テトラヒドロフラン－メタノール－n-ヘキサン（1:1:1:3）で再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)-4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（1.60 g）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.67 - 2.87 (4 H, m), 3.58 - 3.77 (4 H, m), 4.50 (2 H, d, J=5.3 Hz), 5.05 (1 H, t, J=5.4 Hz), 6.94 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.34 - 7.47 (3 H, m), 7.63 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.10 (1 H, s), 9.47 (1 H, s)

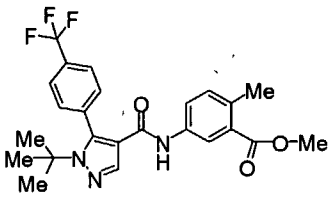
融点: 204.2-204.3℃

実施例 482

4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



(1) 5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル



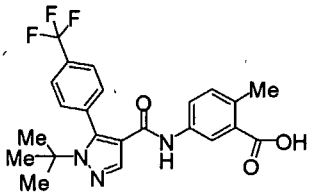
実施例 214-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (570.2 mg) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.100 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml)溶液にオキザリルクロリド (1.60 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、実施例 11-(2)で得られた 5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩 (400.0 mg) 及びトリエチルアミン (1.78 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸, 水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、

無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1)－酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶し、5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (680.5 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 2.42 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 7.20 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.56 - 7.72 (3 H, m), 7.80 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.20 (1 H, s), 9.86 (1 H, s)

融点：177.4-177.5℃

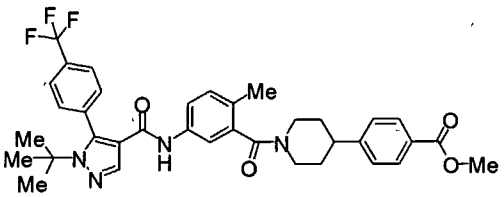
(2) 5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸



実施例482-(1)で得られた5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (638.7 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 及びエタノール (5 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、2日間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水 (50 ml) に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、1N塩酸 (6.00 ml) で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン (1:3) で再結晶することにより、5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸 (564.9 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.42 (3 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.56 - 7.69 (3 H, m), 7.79 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.20 (1 H, s), 9.80 (1 H, s), 12.82 (1 H, br. s.)
融点: 255.9-257.7℃

(3) 4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



実施例482-(2)で得られた5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸(317.6 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(155.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(330.0 mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.375 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、WSC(165.0 mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)-酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)で再結晶し、4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(397.6 mg)を白色粉末として得た。

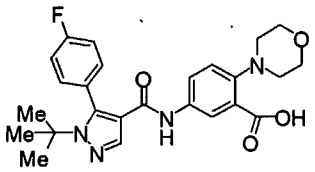
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.46 - 1.77 (1 H, m), 1.84 - 1.97 (1 H, m), 2.07 - 2.24 (2 H, m), 2.69 - 2.93 (2 H, m), 2.98 - 3.24 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.57 - 4.77 (1 H, m), 7.06 - 7.20 (1 H,

m), 7.35 - 7.45 (4 H, m), 7.62 (2 H, d, J=7.9 Hz), 7.71 - 7.85 (2 H, m), 7.90 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.16 (1 H, s), 9.75 (1 H, s)

融点: 240.4-240.5℃

実施例 483

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸



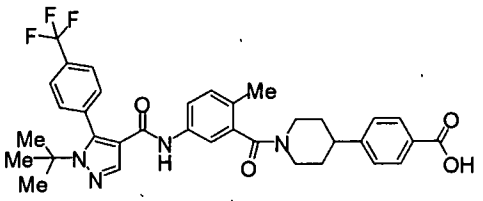
実施例 480 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸メチル (2.15 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 及びエタノール (50 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水 (300 ml) に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、1N 塩酸 (10 ml) で中和し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルーメタノールーn-ヘキサン (3:1:10) で再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸 (1.7578 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.94 - 3.08 (4 H, m), 3.70 - 3.84 (4 H, m), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.42 (2 H, dd, J=8.7, 5.7 Hz), 7.52 - 7.63 (1 H, m), 7.79 - 7.89 (1 H, m), 8.14 (1 H, s), 8.15 - 8.20 (1 H, m), 9.84 (1 H, br. s.)

融点: 274.0-274.1℃

実施例 484

4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



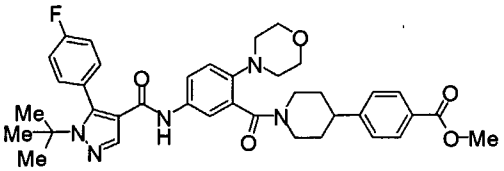
実施例482-(3)で得られた4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (331.9 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 及びエタノール (10 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.00 ml) を加え、3時間60℃で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水 (50 ml) に溶解し、1N塩酸 (3.00 ml) で酸性にし、酢酸エチル－テトラヒドロフラン (1:1) の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をエタノール－n-ヘキサン (1:2) で再結晶することにより、4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-メチルベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸 (302.3 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (3 H, t, J=7.0 Hz), 1.37 (9 H, s), 1.50 - 1.95 (3 H, m), 2.06 - 2.25 (2 H, m), 2.75 - 2.97 (2 H, m), 2.96 - 3.19 (2 H, m), 3.38 - 3.50 (3 H, m), 4.26 - 4.46 (1 H, m), 4.55 - 4.75 (1 H, m), 7.06 - 7.21 (1 H, m), 7.33 (2 H, d, J=7.9 Hz), 7.39 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.41 - 7.55 (1 H, m), 7.62 (2 H, d, J=7.3 Hz), 7.71 - 7.92 (4 H, m), 8.16 (1 H, s), 9.76 (1 H, s)

融点: 240.9-245.9℃

実施例485

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



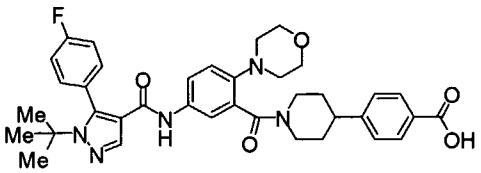
実施例483で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)安息香酸(504.6 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(230.0 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(500.0 mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.565 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、WSC(165.0 mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)-酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(165.8 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.46 - 2.05 (4 H, m), 2.57 - 3.23 (8 H, m), 3.57 - 3.76 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.59 - 4.85 (1 H, m), 7.01 (1 H, dd, J=21.8, 8.9 Hz), 7.19 - 7.32 (2 H, m), 7.36 - 7.61 (6 H, m), 7.91 (2 H, dd, J=13.9, 8.3 Hz), 8.09 (1 H, d, J=0.9 Hz), 9.62 (1 H, d, J=8.7 Hz)

融点: 294.4-294.5℃

実施例486

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



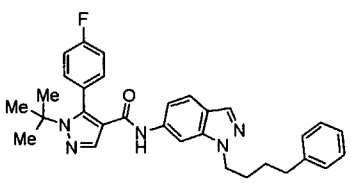
実施例485で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（127.0 mg）のテトラヒドロフラン（5 ml）及びエタノール（5 ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（1.00 ml）を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水（30 ml）に溶解し、1N塩酸（2.00 ml）で酸性にし、析出した結晶をろ取することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(モルホリン-4-イル)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（127.0 mg）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.47 - 2.10 (4 H, m), 2.58 - 3.24 (8 H, m), 3.55 - 3.80 (4 H, m), 4.60 - 4.77 (1 H, m), 6.97 (0.5 H, d, J=8.9Hz), 7.05 (0.5 H, d, J=8.9 Hz), 7.16 - 7.62 (8 H, m), 7.87 (2 H, dd, J=12.1, 8.3 Hz), 8.09 (1 H, s), 9.60 (1 H, d, J=8.3 Hz), 12.82 (1 H, br. s.)

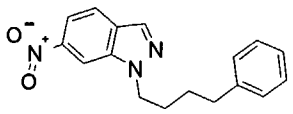
融点：163.6-164.1℃

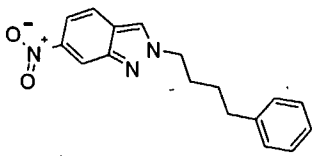
実施例487

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



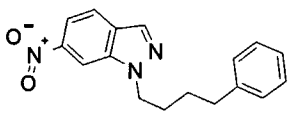
(1) 6-ニトロ-1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール、6-ニトロ-2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール





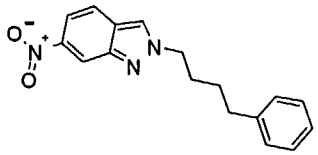
6-ニトロインダゾール (3.12 g) をDMF (50 ml) に溶解し、室温で1-ブロモ-4-フェニルブタン (3.95 g) および炭酸カリウム (3.84 g) を加えて5時間撹拌した。反応液を濃縮後、水 (120 ml) を加え、酢酸エチルーヘキサン (2:1) で抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して褐色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (19:1-4:1)〕に付した。ヘキサンー酢酸エチル (19：1～9：1) で溶出される画分を濃縮乾固して6-ニトロ-1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール (3.29 g) を黄色油状物として得た。ヘキサンー酢酸エチル (9：1～17：3) で溶出される画分から同様に、6-ニトロ-2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール (2.64 g) を黄色油状物として得た。

6-ニトロ-1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール



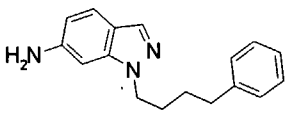
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.66 (2H, m), 2.01 (2H, quint, J= 7.5 Hz), 2.65 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.47 (2H, t, J= 7.1 Hz), 7.11- 7.20 (3H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.82 (1H, d, J= 9.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J= 9.0, 2.1 Hz), 8.10 (1H, brs), 8.34 (1H, brs)

6-ニトロ-2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール



^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.66 (2H, m), 2.09 (2H, quint, J= 7.7 Hz), 2.67 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.49 (2H, t, J= 7.1 Hz), 7.14 (2H, brd, J= 7.5 Hz), 7.18 (1H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.26 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J= 9.0, 0.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J= 9.0, 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J= 0.9 Hz), 8.70 (1H, dt, J= 1.8, 0.9 Hz)

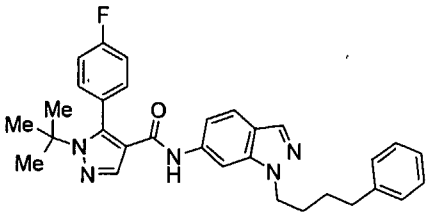
(2) 6-アミノ-1-(4-フェニルブチル)インダゾール



実施例 487-(1) で得た 6-ニトロ-1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール (3.29 g)をメタノール (100 ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (50%水含有、0.66 g) を加え、水素雰囲気下に室温で 13 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾固して 6-アミノ-1-(4-フェニルブチル)インダゾール (2.58 g) を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 (2H, m), 1.93 (2H, brquint, J= 7.4 Hz), 2.63 (2H, t, J= 7.8 Hz), 4.25 (2H, t, J= 7.1 Hz), 6.57 (1H, dt, J= 1.8, 0.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 7.14 (2H, brd, J= 7.8 Hz), 7.18 (1H, tt, J= 7.2, 1.4 Hz), 7.26 (2H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J= 8.4, 0.9 Hz), 7.82 (1H, d, J= 0.9 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例487-(2)で得た6-アミノ-1-(4-フェニルブチル)インダゾール(207 mg)、実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200 mg)およびHOBT(51.6 mg)をアセトニトリル(3.5 ml)に溶解し、WSC(179 mg)を加えて室温で3時間攪拌した。さらに反応液にDMAP(194 mg)を加えてさらに48時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)を加えて希釈し、2%炭酸水素ナトリウム水、10%塩化アンモニウム水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固して褐色粉末を得、この粉末をジエチルエーテル中で粉砕し、ジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、乾燥して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4-フェニルブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡褐色粉末(197 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 1.61 (2H, m), 1.93 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 2.61 (2H, t, J= 7.7 Hz), 4.34 (2H, t, J= 7.1 Hz), 5.96 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 6.82, (1H, brs), 7.13 (2H, m), 7.15 (1H, brt, J= 7.2 Hz), 7.24 (2H, tt, J= 7.5, 1.8 Hz), 7.35 (2H, tt, J= 9.0, 2.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J= 8.4, 0.6 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 9.0, 5.4 Hz), 7.87 (1H, d, J= 0.9 Hz), 8.13 (1H, s), 8.15 (1H, brt, J= 0.6 Hz)

元素分析：$C_{31}H_{32}N_5OF$として

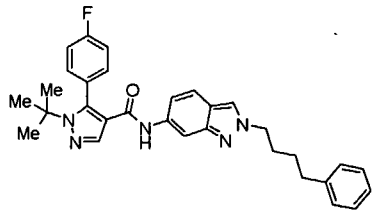
計算値：C, 73.06; H, 6.33; N, 13.74.

実測値：C, 72.88; H, 6.36; N, 13.79.

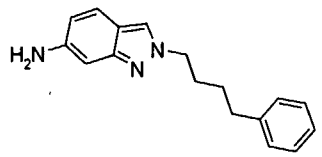
融点：135.1-135.9℃

実施例488

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



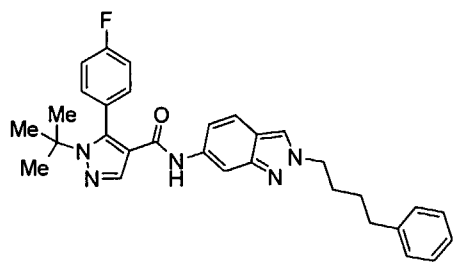
(1) 6-アミノ-2-(4-フェニルブチル)インダゾール



実施例487-(1)で得た6-ニトロ-2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール(2.64 g)をメタノール(80 ml)に溶解し、10%パラジウム－炭素(50%水含有、0.53 g)を加え、水素雰囲気下に室温で13時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾固して、6-アミノ-2-(4-フェニルブチル)インダゾール(2.18 g)を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.64 (2H, m), 2.02 (2H, quint, J= 7.8 Hz), 2.64 (2H, t, J= 7.7 Hz), 4.33 (2H, t, J= 7.2 Hz), 6.60 (1H, dd, J= 9.0, 2.1 Hz), 6.83 (1H, dt, J= 1.8, 0.9 Hz), 7.14 (2H, brd, J= 7.5 Hz), 7.17 (1H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.26 (2H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J= 9.0, 0.9 Hz), 7.71 (1H, d, J= 0.9 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例488-(1)で得た6-アミノ-2-(4-フェニルブチル)インダゾール(225 mg)及び実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(206 mg)から実施例487-(3)と同様にして反応し、粗抽出物を得た。これをシリカゲルカ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)〕に付し、ヘキサン－酢酸エチル(3：2～1：1)で溶出される画分を濃縮して粗粉末を得た。これ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(2:1-1:1)〕に付し、ヘキサン－酢酸エチル(3：2～1：1)で溶出される画分を濃縮し、ジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化した。析出物を集めてジエチルエーテル－ヘキサンで洗浄し、乾燥して1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4-フェニルブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末(236 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9H, s), 1.61 (2H, brquint, J= 7.4 Hz), 2.01 (2H, brquint, J= 7.2 Hz), 2.62 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.35 (2H, t, J= 6.9 Hz), 6.75 (1H, brs), 6.75 (1H, brd, J= 8.7 Hz), 7.11 (2H, brd, J= 7.5 Hz), 7.16 (1H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.25 (2H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.30 (2H, tt, J= 8.4, 1.8 Hz), 7.45 (1H, brd, J= 8.7 Hz), 7.51 (2H, dd, J= 8.4, 5.1 Hz), 7.54 (1H, brs), 7.75 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{31}H_{32}N_5OF$として

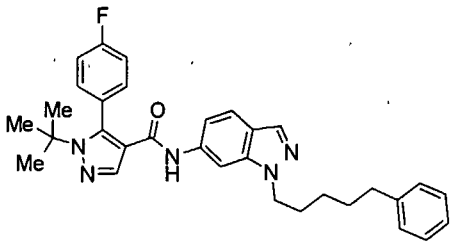
計算値：C, 73.06; H, 6.33; N, 13.74.

実測値：C, 73.10; H, 6.34; N, 13.67.

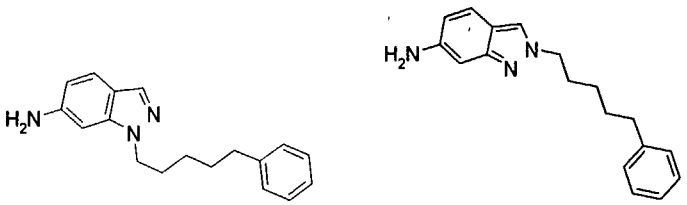
融点：137℃

実施例489

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

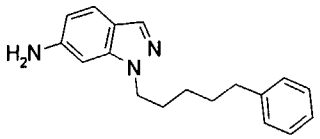


(1) 6-アミノ-1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール、6-アミノ-2-(5-フェニルペンチル)-2H-インダゾール



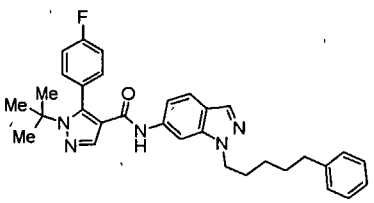
6-ニトロインダゾール (2.22 g) をDMF (35 ml) に溶解し、室温で1-ブロモ-5-フェニルペンタン (3.16 g) および炭酸カリウム (2.83 g) を加えて4時間撹拌した。反応液を濃縮後、水 (120 ml) を加え、ヘキサン－酢酸エチル (2:1) で抽出した。有機層を10%塩化ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して褐色油状物 (4.56 g)を得た。得られた褐色油状物をメタノール (150 ml) に溶解し、10%パラジウム－炭素 (50%水含有、0.84 g) を加え、水素雰囲気下に室温で14時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (19:1-2:3)〕に付し、ヘキサン－酢酸エチル (4:1～3:1) および (3:2～2:3) で溶出される画分をそれぞれ濃縮乾固して6-アミノ-1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール (1.89 g) および6-アミノ-2-(5-フェニルペンチル)-2H-インダゾール (1.78 g) をそれぞれ褐色油状物として得た。

6-アミノ-1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール



^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.25 (2H, br quint, J= 7.8 Hz), 1.56 (2H, quint, J= 7.5 Hz), 1.78 (2H, quint, J= 7.5 Hz), 2.51 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.14 (2H, t, J= 6.9 Hz), 5.29 (2H, brs), 6.46 (1H, s), 6.48 (1H, dd, J= 9.0, 2.1 Hz), 7.14 (3H, m), 7.23 (2H, brt, J= 7.5 Hz), 7.34 (1H, brd, J= 9.0 Hz), 7.68 (1H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例489-(1)で得た6-アミノ-1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール(279 mg)、実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(262 ml)およびHOBT(135 mg)をアセトニトリル(5.0 ml)に溶解し、WSC(235 mg)およびDMAP(123 mg)を加えて17時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30 ml)およびヘキサン(10 ml)を加えて希釈し、2%炭酸ナトリウム水、10%塩化アンモニウム水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固して濃緑色油状物を得、これをシリカゲルカ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)〕に付した。ヘキサン一酢酸エチル(3:1～2:1)で溶出される画分を濃縮乾固し、ジエチルエーテルから結晶化した。析出物を集めてジエチルエーテルーヘキサンで洗浄し、乾燥して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末(305 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.62 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 1.92 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 2.55 (2H, t, J= 7.7 Hz), 4.31 (2H, brt, J= 7.0 Hz), 5.94 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.82 (1H, brs), 7.12 (2H, brd, J= 7.5 Hz), 7.14 (1H, brt, J= 7.5 Hz), 7.23 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.34 (2H, tt, J= 8.7, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 4.8 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 0.6 Hz)

元素分析：$C_{32}H_{34}N_5OF$ として

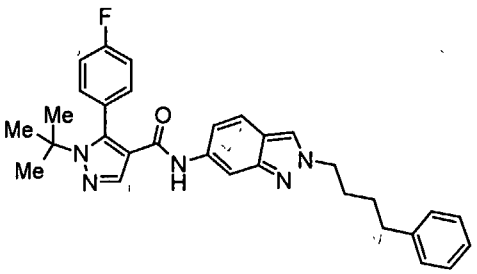
計算値：C, 73.40; H, 6.54; N, 13.37.

実測値：C, 73.31; H, 6.46; N, 13.29.

融点：153℃

実施例 490

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(5-フェニルペンチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 489-(1) で得た 6-アミノ-2-(5-フェニルペンチル)-2H-インダゾール (276 mg)、実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (260 mg) から、実施例 489-(2) と同様に反応して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(5-フェニルペンチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末 (353 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.64 (2H, brquint, J= 7.7 Hz), 2.00 (2H, m), 2.57 (2H, t, J= 7.7 Hz), 4.34 (2H,

brt, J= 7.0 Hz), 6.76, (1H, brs), 6.78 (1H, brd, J= 9.0 Hz), 7.12 (2H, brd, J= 7.5 Hz), 7.16 (1H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.24 (2H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.31 (2H, tt, J= 8.7, 2.4 Hz), 7.45 (1H, m), 7.51 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.52 (1H, m), 7.74 (1H, brs), 8.12 (1H, brs).

元素分析：$C_{32}H_{34}N_5OF$ として

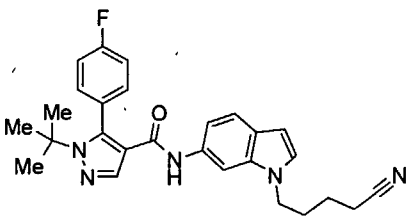
計算値：C, 73.40; H, 6.54; N, 13.37.

実測値：C, 73.36; H, 6.56; N, 13.30.

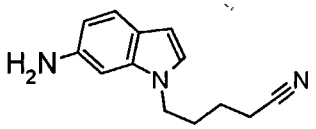
融点：165.1-165.4℃

実施例 491

1-tert-ブチル-N-[1-(4-シアノブチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 6-アミノ-1-(4-シアノブチル)インドール

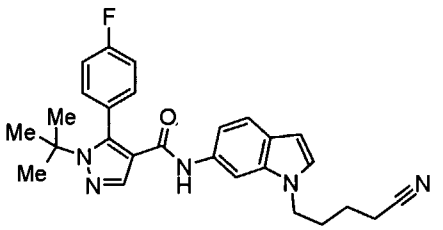


6-ニトロインドール (800 mg) を DMF (13 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (237 mg) を加えて 30 分間攪拌した後、5-ブロモバレロニトリル (841 mg) を加えてさらに 50～60℃で 1 時間攪拌した。反応液をヘキサン－酢酸エチル (1:3) で希釈後、5%炭酸水素ナトリウム水、10%塩化ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して褐色油状物 (1.43 g) を得た。これをメタノール (40 ml) に溶解し、10%パラジウム－炭素 (50%水含有、0.29 g) を加え、水素雰囲気下に室温で 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 ml) で希釈後、セライトを通してろ過し、ろ液を濃

縮乾固してシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（3:1-2:3)〕に付した。ヘキサン－酢酸エチル（1:1～2:3）で溶出される画分を濃縮乾固して、6-アミノ-1-(4-シアノブチル)インドール（1.02 g）を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.63 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.30 (2H, t, J= 7.1 Hz), 4.07 (2H, t, J= 6.8 Hz), 6.39 (1H, dd, J= 3.0, 0.9 Hz), 6.63 (1H, dd, J= 8.1, 2.1 Hz), 6.69 (1H, dd, J= 1.8, 0.6 Hz), 6.89 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J= 8.1, 0.6 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-[1-(4-シアノブチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（294 mg）をTHF（5.9 ml）に溶解し、DMFを2滴加え、氷冷下オキザリルクロリド（0.121 ml）を徐々に滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、濃縮乾固し、残渣をTHF（5.9 ml）に溶解した。ついで、実施例491-(1)で得た6-アミノ-1-(4-シアノブチル)インドール（302 mg）のTHF（1.5 ml）溶液およびトリエチルアミン（0.468 ml, 3.36 mmol, 3.0 eq.）を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（40 ml）で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水、10%塩化ナトリウム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、濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。析出物を集めてジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して1-tert-ブチル-N-[1-(4-シアノブチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡褐色粉末（460 mg）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 1.60 (2H, brquint, J= 8.0 Hz), 1.96 (2H, m), 2.28 (2H, t, J= 7.1 Hz), 4.13 (2H, t, J= 6.8 Hz), 5.98 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.40 (1H, dd, J= 3.0, 0.6 Hz), 6.76 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.35 (2H, t, J= 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 8.07 (1H, brs), 8.13 (1H, s)

元素分析：$C_{27}H_{28}N_5OF$ として

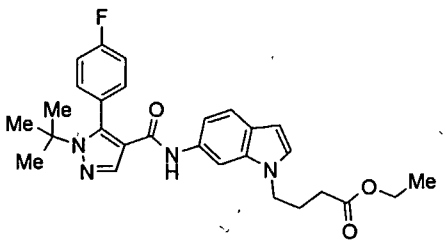
計算値：C, 70.88; H, 6.17; N, 15.31.

実測値：C, 70.64; H, 6.31; N, 15.15.

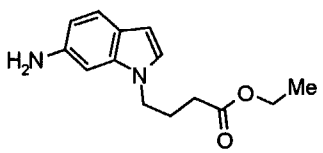
融点：184.5-185.3℃

実施例 492

4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸エチル



(1) 4-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ブタン酸エチル

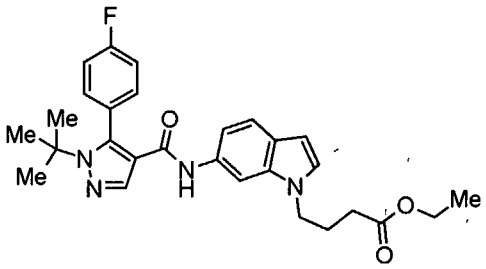


6-ニトロインドール (402 mg)と 4-ブロモブタン酸エチル (0.402 ml) から、実施例 491-(1) と同様に処理して、4-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ブタン酸エチル (459 mg) を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3H, t, J= 7.2 Hz), 2.13 (2H, quint, J= 7.1 Hz), 2.28 (2H, t, J= 6.8 Hz), 4.10 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.12 (2H,

q, J= 7.2 Hz), 6.39 (1H, d, J= 3.3 Hz), 6.69 (1H, dd, J= 8.4, 2.0 Hz), 6.79 (1H, brs), 6.93 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.4 Hz)

(2) 4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸エチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(279 mg)と実施例492-(1)で得られた4-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ブタン酸エチル(302 mg)から実施例491-(2)と同様に処理して4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸エチルを白色粉末(472 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.48 (9H, s), 2.11 (2H, quint, J= 6.9 Hz), 2.24 (2H, t, J= 6.0 Hz), 4.10 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.13 (2H, t, J= 6.6 Hz), 6.04 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 6.37 (1H, dd, J= 3.0, 0.6 Hz), 6.74 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.4, 1.8 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.4, 5.4 Hz), 7.99 (1H, brs), 8.11 (1H, s)

元素分析：$C_{28}H_{31}N_4O_3F$として

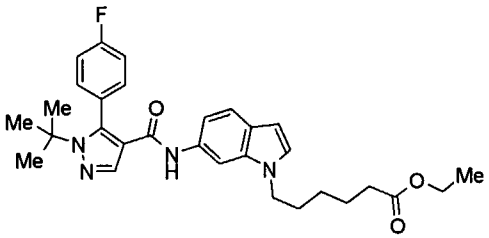
計算値：C, 68.55; H, 6.37; N, 11.42.

実測値：C, 68.32; H, 6.27; N, 11.37.

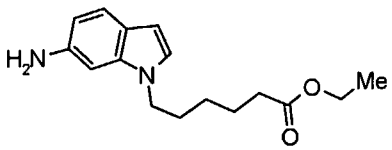
融点：129.6-130.9℃

実施例493

6-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ヘキサン酸エチル



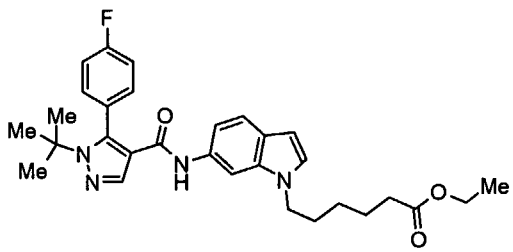
(1) 6-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ヘキサン酸エチル



6-ニトロインドール (402 mg)と6-ブロモヘキサン酸エチル (0.496 ml) から、実施例491-(1)と同様に処理して、6-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)ヘキサン酸エチル (450 mg) を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.34 (2H, m), 1.65 (2H, quint, J= 8.0 Hz), 1.82 (2H, quint, J= 7.5 Hz), 2.28 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.01 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.11 (2H, q, J= 6.9 Hz), 6.37 (1H, dd, J= 3.3, 0.9 Hz), 6.64 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 6.72 (1H, dd, J= 1.8, 0.9 Hz), 6.91 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J= 8.1, 0.6 Hz)

(2) 6-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ヘキサン酸エチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (277 mg) と実施例493-(1)で得られた6-(6-アミノ-1H-イ

ンドール-1-イル）ヘキサン酸エチル（336 mg）から、実施例491-(2)と同様に処理して、6-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ヘキサン酸エチルを白色粉末（480 mg）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3H, t, J= 6.9 Hz), 1.30 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.63 (2H, quint, J= 8.0 Hz), 1.81 (2H, quint, J= 7.7 Hz), 2.25 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.05 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.09 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.02 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.36 (1H, dd, J= 3.0, 0.6 Hz), 6.74 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.7, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.98 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{30}H_{35}N_4O_3F$として

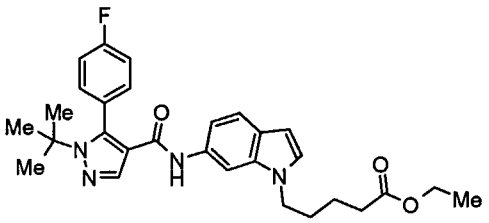
計算値：C, 69.48; H, 6.80; N, 10.80.

実測値：C, 69.32; H, 6.74; N, 10.66.

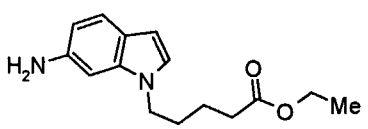
融点：133.7-135.3℃

実施例494

5-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]吉草酸エチル



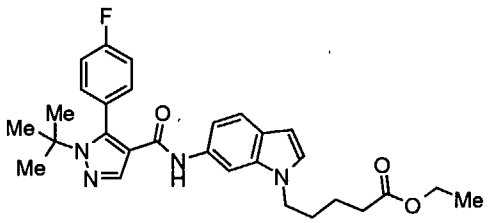
(1) 5-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)吉草酸エチル



6-ニトロインドール（397 mg）と 5-ブロモ吉草酸エチル（0.440 ml）から、実施例 491-(1)と同様に処理して、5-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)吉草酸エチル（459 mg）を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.65 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.30 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.02 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.10 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.36 (1H, dd, J= 3.3, 0.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J= 8.4, 2.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J= 1.8, 1.2 Hz), 6.90 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.40 (1H, d, J= 8.4 Hz)

(2) 5-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]吉草酸エチル



実施例 2-(2)で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(277 mg)と実施例 494-(1) で得られた 5-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)吉草酸エチル（318 mg）から、実施例 491-(2) と同様に処理して、5-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]吉草酸エチルを白色粉末（502 mg）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.48 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.28 (2H, t, J= 7.4 Hz), 4.07 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.09 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.02 (1H, dd, J= 8.4, 2.1 Hz), 6.36 (1H, dd, J= 3.0, 0.6 Hz), 6.74 (1H, brs), 7.01 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.7, 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.99 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{29}H_{33}N_4O_3F$ として

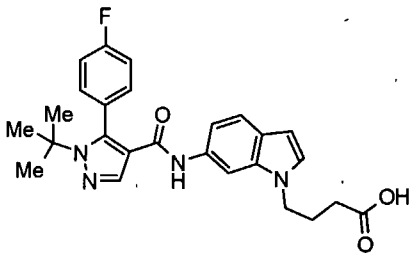
計算値：C, 69.03; H, 6.59; N, 11.10.

実測値：C, 68.90; H, 6.45; N, 10.99.

融点：137.0-137.1℃

実施例 495

4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸



実施例 492-(2) で得られた 4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸エチル (332 mg) を THF (2.5 ml) およびメタノール (2.5 ml) に溶解し、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加えて 30 分間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (3.0 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。析出物を集めてメタノール－水 (1:1) で洗浄し、乾燥して、4-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ブタン酸を非晶性白色粉末 (265 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9H, s), 1.93 (2H, quint, J= 7.2 Hz), 2.14 (2H, t, J= 7.5 Hz), 4.07 (2H, t, J= 6.8 Hz), 6.33 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.7, 1.8 Hz), 7.23 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.28 (2H, t, J= 8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.45 (2H, dd, J= 8.7, 5.7 Hz), 7.53 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 9.47 (1H, s), 12.13 (1H, brs)

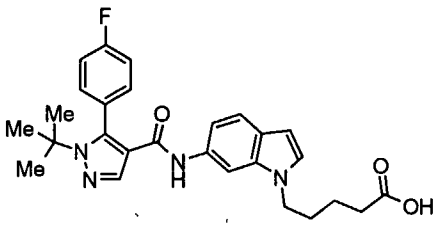
元素分析：$C_{26}H_{27}N_4O_3F \cdot 0.5H_2O$ として

計算値：C, 66.23; H, 5.99; N, 11.88.

実測値：C, 66.23; H, 6.10; N, 11.84.

実施例 496

5-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]吉草酸



実施例 494-(2)で得られた 5-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]吉草酸エチル (364 mg)を THF (2.5 ml) およびメタノール (2.5 ml) に溶解し、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加えて 30 分間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (3.0 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (40 ml) で抽出し、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、濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。析出物を集めてジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、5-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール 1-イル]吉草酸を白色粉末 (350 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9H, s), 1.41 (2H, m), 1.72 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 2.19 (2H, t, J= 7.8 Hz), 4.05 (2H, t, J= 6.9 Hz), 6.32 (1H, d, J= 2.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 7.26 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.28 (2H, t, J= 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.45 (2H, dd, J= 8.4, 5.4 Hz), 7.72 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 9.45 (1H, s), 12.01 (1H, br)

元素分析：$C_{27}H_{29}N_4O_3F$・0.15EtOAc として

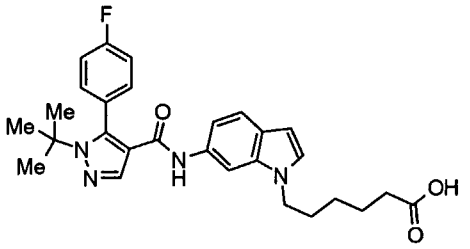
計算値：C, 67.69; H, 6.22; N, 11.44.

実測値：C, 67.47; H, 6.26; N, 11.33.

融点：189.6-189.7℃

実施例 497

6-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ヘキサン酸



実施例 493-(2) で得られた 6-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ヘキサン酸エチル (343 mg) を THF (2.5 ml) およびメタノール (2.5 ml) に溶解し、室温で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加えて 30 分間撹拌した。反応液に 1N 塩酸 (3.0 ml) を加えてさらに 30 分間撹拌した。析出物を集めてメタノール－水 (1:1) で洗浄し、乾燥して、6-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]ヘキサン酸を非晶性白色粉末 (235 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 1.39 (9H, s), 1.49 (2H, quint, J= 7.5 Hz), 1.70 (2H, quint, J= 7.4 Hz), 2.16 (2H, t, J= 7.4 Hz), 4.03 (2H, t, J= 6.8 Hz), 6.31 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J= 8.7, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.28 (2H, tt, J= 8.7, 2.1 Hz), 7.38 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.45 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.72 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 9.45 (1H, s), 11.98 (1H, br)

元素分析：$C_{26}H_{27}N_4O_3F$ として

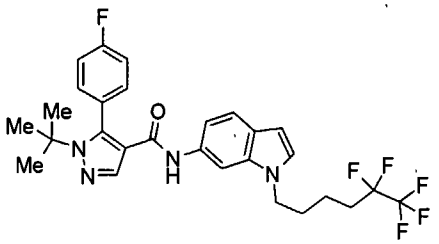
計算値：C, 68.55; H, 6.37; N, 11.42.

実測値：C, 68.25; H, 6.28; N, 11.24.

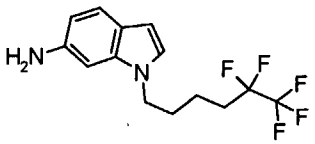
融点：187.5℃

実施例 498

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



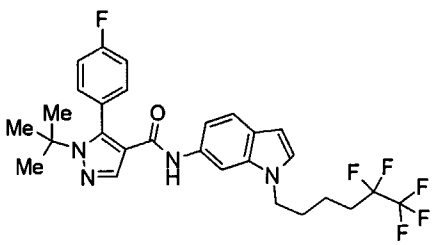
(1) 6-アミノ-1-(5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)インドール



6-ニトロインドール (394 mg)と5,5,6,6,6-ペンタフルオロ-1-ヨードヘキサン (0.939 g) から、実施例491-(1) と同様に処理して、6-アミノ-1-(5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)インドール (578 mg) を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62 (2H, m), 1.90 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 2.00 (2H, m), 4.06 (2H, t, J= 7.2 Hz), 6.39 (1H, dd, J= 3.3, 0.6 Hz), 6.70 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.77 (1H, brs), 6.92 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.1 Hz).

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(283 mg)と実施例498-(1) で得られた6-アミノ-1-(5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)インドール (364 mg) から、実施例

491-(2) と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,6,6,6-ペンタフルオロヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末 (391 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.54-1.63 (2H, m), 1.88 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 1.98 (2H, m), 4.10 (2H, t, J= 6.9 Hz), 5.98 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.38 (1H, d, J= 3.3 Hz), 6.75 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, brt, J= 8.6 Hz), 7.36 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.4, 5.1 Hz), 8.05 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{28}H_{28}N_4OF_6$ として

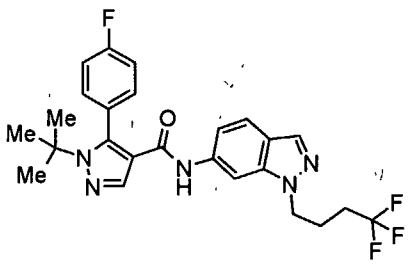
計算値：C, 61.09; H, 5.13; N, 10.18.

実測値：C, 60.96; H, 5.03; N, 10.12.

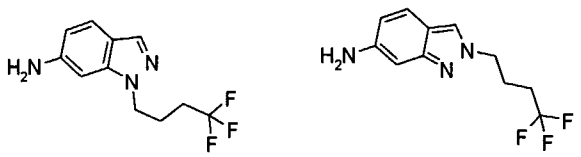
融点：179.4-180.3℃

実施例 499

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



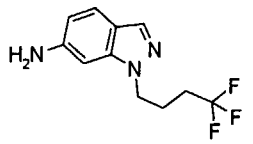
(1) 6-アミノ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール、6-アミノ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール



6-ニトロインダゾール (1.00 g) および1-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン (1.20 g) から、実施例 489-(1) と同様に処理して、6-アミノ-1-(4,4,4-

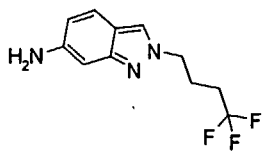
トリフルオロブチル)インダゾール (863 mg) および6-アミノ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール (607 mg) をそれぞれ褐色油状物として得た。

6-アミノ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール



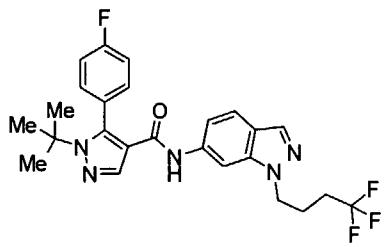
^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.98 (2H, quint, J= 7.8 Hz), 2.16-2.24 (2H, m), 4.24 (2H, t, J= 6.8 Hz), 5.34 (2H, s), 6.48 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.4, 0.6 Hz), 7.73 (1H, d, J= 0.9 Hz)

6-アミノ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール



^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.04-2.14 (2H, m), 2.15-2.31 (2H, m), 4.32 (2H, t, J= 6.6 Hz), 5.04 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J= 1.8, 0.9 Hz), 6.52 (1H, dd, J= 8.7, 1.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J= 8.7, 0.6 Hz), 8.06 (1H, d, J= 0.9 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (269 mg)および実施例499-(1) で得た6-アミノ-1-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール (274 mg) から、実施例491-(2)

と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末（386 mg）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 2.00-2.22 (4H, m), 4.37 (2H, t, J= 6.3 Hz), 5.98 (1H, dd, J= 8.7, 1.8 Hz), 6.84 (1H, brs), 7.35 (2H, tt, J= 8.6, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.87 (1H, d, J= 0.9 Hz), 8.11 (1H, s), 8.14 (1H, brs)

元素分析：$C_{25}H_{25}N_5OF_4$として

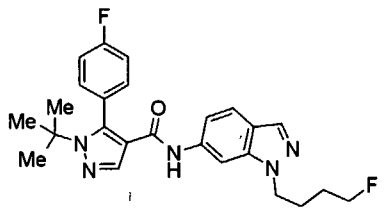
計算値：C, 61.59; H, 5.17; N, 14.37.

実測値：C, 61.61; H, 5.28; N, 14.14.

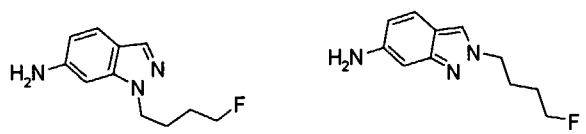
融点：187.1-187.3℃

実施例500

1-tert-ブチル-N-[1-(4-フルオロブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

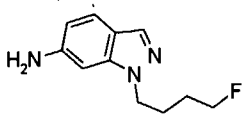


(1) 6-アミノ-1-(4-フルオロブチル)インダゾール、6-アミノ-2-(4-フルオロブチル)インダゾール



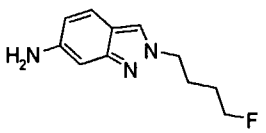
6-ニトロインダゾール（1.01 g）および1-ブロモ-4-フルオロブタン（0.675 ml）から、実施例489-(1)と同様に処理して、6-アミノ-1-(4-フルオロブチル)インダゾール（690 mg）および6-アミノ-2-(4-フルオロブチル)インダゾール（546 mg）をそれぞれ褐色油状物として得た。

6-アミノ-1-(4-フルオロブチル)インダゾール



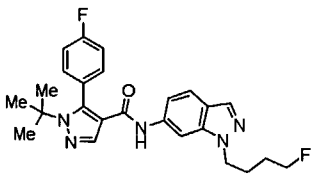
^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.50-1.70 (2H, m), 1.84 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 4.19 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.42 (2H, dt, J= 47.1, 6.0 Hz), 5.30 (2H, brs), 6.47 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, J= 9.0, 1.5 Hz), 7.34 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.70 (1H, d, J= 0.9 Hz)

6-アミノ-2-(4-フルオロブチル)インダゾール



^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.49-1.67 (2H, m), 1.93 (2H, brquint, J= 7.7 Hz), 4.27 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.42 (2H, dt, J= 47.7, 6.0 Hz), 5.01 (2H, brs), 6.46 (1H, brs), 6.50 (1H, dd, J= 9.0, 2.1 Hz), 7.33 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.03 (1H, s)

(2) 1-tert-ブチル-N-[1-(4-フルオロブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(275 mg)および実施例500-(1)で得た6-アミノ-1-(4-フルオロブチル)インダゾール(239 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-N-[1-(4-フルオロブチル)-1H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末(384 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 1.55-1.75 (2H, m), 2.01 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 4.36 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.41 (2H, dt, J= 47.4, 5.9 Hz), 5.98 (1H, dd, J= 8.7, 1.8 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.35 (2H, tt, J= 8.1, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.85 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.14 (1H, brs)

元素分析：$C_{25}H_{27}N_5OF_2$ として

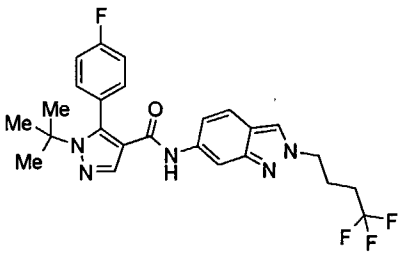
計算値：C, 66.50; H, 6.03; N, 15.51.

実測値：C, 66.35; H, 6.10; N, 15.34.

融点：178.8-180.4℃

実施例 501

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (205 mg) および実施例 499-(1) で得た 6-アミノ-2-(4,4,4-トリフルオロブチル)インダゾール (209 mg) から、実施例 491-(2) と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4,4,4-トリフルオロブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末 (270 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 2.06 (2H, m), 2.27 (2H, brquint, J= 7.4 Hz), 4.43 (2H, t, J= 6.6 Hz), 6.69 (1H, brdd, J= 8.7, 0.9 Hz), 6.76 (1H, brs), 7.31 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J= 9.0

Hz), 7.51 (2H, dd, J= 8.4, 5.1 Hz), 7.61 (1H, brs), 7.80 (1H, brs), 8.11 (1H, s)

元素分析：$C_{25}H_{25}N_5OF_4$として

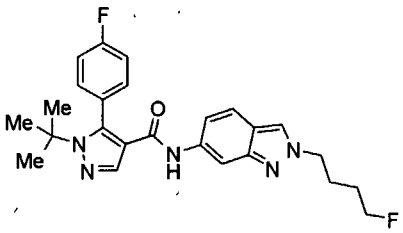
計算値：C, 61.59; H, 5.17; N, 14.37.

実測値：C, 61.77; H, 5.28; N, 14.37.

融点：213.0-213.2℃

実施例502

1-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(218 mg)および実施例500-(1)で得た6-アミノ-2-(4-フルオロブチル)インダゾール(189 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-N-[2-(4-フルオロブチル)-2H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末(346 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9H, s), 1.60-1.76 (2H, m), 2.13 (2H, brquint, J= 7.4 Hz), 4.41 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.44 (2H, dt, J= 47.4, 5.7 Hz), 6.73 (1H, d, J= 8.4 Hz), 6.75 (1H, brs), 7.31 (2H, tt, J= 8.6, 2.1 Hz), 7.46 (1H, brd, J= 8.4 Hz), 7.51 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.56 (1H, brs), 7.81 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{25}H_{27}N_5OF_2$として

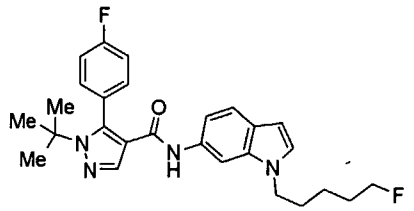
計算値：C, 66.50; H, 6.03; N, 15.51.

実測値：C, 66.43; H, 5.90; N, 15.27.

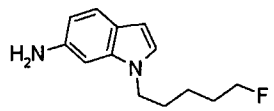
融点：180.4-180.5℃

実施例503

1-tert-ブチル-N-[1-(5-フルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



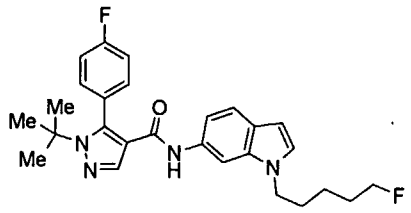
(1) 6-アミノ-1-(5-フルオロペンチル)インドール



6-ニトロインドール（395 mg）およびメタンスルホン酸5-フルオロペンチル（0.672 g、純度67%、5-フルオロ-1-ペンタノールから調製）から、実施例491-(1)と同様に処理して、粗油状物（426 mg）を得た。これを逆相系分取HPLC（担体、ODS;移動相、5 - 100%アセトニトリル／0.1%TFA／水）で精製し、6-アミノ-1-(5-フルオロペンチル)インドール（247 mg）を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (2H, m), 1.61-1.78 (2H, m), 1.86 (2H, brquint, J= 7.7 Hz), 4.04 (2H, t, J= 7.1 Hz), 4.41 (2H, dt, J= 47.1, 6.0 Hz), 6.39 (1H, dd, J= 3.3, 0.9 Hz), 6.73 (1H, dd, J= 8.4, 2.1 Hz), 6.83 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.45 (1H, dd, J= 8.1, 0.6 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-[1-(5-フルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(255 mg,)および実施例503-(1)で得られた6-アミノ-1-(5-フルオロペンチル)インドール(243 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-N-[1-(5-フルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末(410 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.33-1.44 (2H,m), 1.48 (9H, s), 1.59-1.77 (2H,m), 1.84 (2H, brquint, J= 7.7 Hz), 4.07 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.39 (2H, dt, J= 47.1, 6.0 Hz), 6.01 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.36 (1H, dd, J= 3.3, 0.6 Hz), 6.76 (1H, brs), 7.00 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.6, 2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 8.01 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{27}H_{30}N_4OF_2$として

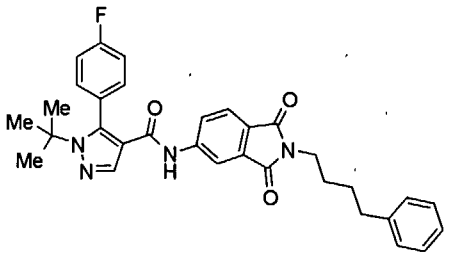
計算値：C, 69.81; H, 6.51; N, 12.06.

実測値：C, 69.55; H, 6.51; N, 12.00.

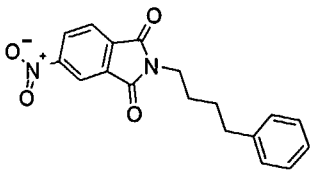
融点：167.2-167.8℃

実施例504

1-tert-ブチル-N-[1,3-ジオキソ-2-(4-フェニルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



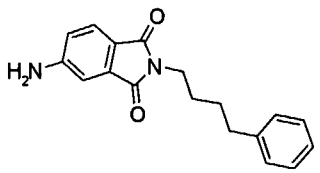
(1) 4-ニトロ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド



4-ニトロフタル酸無水物 (3.71 g) および4-フェニル-1-ブチルアミン (2.81 g) を混和し、145℃で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた固形物をジエチルエーテル中で粉砕して粉末とした。この粉末を集めてジエチルエーテルで洗浄、乾燥して、4-ニトロ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド (5.64 g) を淡褐色粉末として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.62-1.80 (4H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.4 Hz), 3.76 (2H, t, J= 6.9 Hz), 7.17 (3H, brt, J= 6.5 Hz), 7.27 (2H, t, J= 7.4 Hz), 8.02 (1H, d, J= 7.8 Hz), 8.59 (1H, dd, J= 7.8, 2.1 Hz), 8.65 (1H, dd, J= 2.1, 0.6 Hz)

(2) 4-アミノ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド

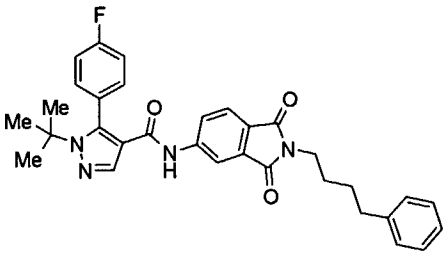


実施例504-(1) で得た4-ニトロ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド (0.29 g) をメタノール (50 ml) に懸濁し、10%パラジウム－炭素 (50%水含有、0.40 g) を加え、水素雰囲気下に室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－2:1)〕に付し、n-ヘキサン－酢酸エチル

(2: 1) で溶出される画分を濃縮乾固して、4-アミノ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド (247 mg) を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60-1.74 (4H, m), 2.64 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.64 (2H, t, J= 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs), 6.80 (1H, dd, J= 8.1, 2.4 Hz), 7.01 (1H, d, J= 2.1 Hz), 7.13-7.18 (3H, m), 7.25 (2H, tt, J= 7.2, 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J= 7.8 Hz)

(3) 1-tert-ブチル-N-[1,3-ジオキソ-2-(4-フェニルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (191 mg) および実施例 504-(2) で得た 4-アミノ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド (234 mg) から、実施例 491-(2) と同様に処理して、粗油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－2:3)〕に付し、n-ヘキサン－酢酸エチル (3:1～2:1) で溶出される画分を濃縮乾固して、黄色油状物を得た。これをジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化して、1-tert-ブチル-N-[1,3-ジオキソ-2-(4-フェニルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末 (318 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.54-1.74 (4H, m), 2.63 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.65 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.12 (2H, brd, J= 7.2 Hz), 7.16 (1H, t, J= 7.2 Hz), 7.24 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.34 (2H,

t, J= 8.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J= 8.1, 1.8 Hz), 7.49 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.64 (1H, d, J= 1.8 Hz), 7.65 (1H, d, J= 8.1 Hz), 8.09 (1H, s)

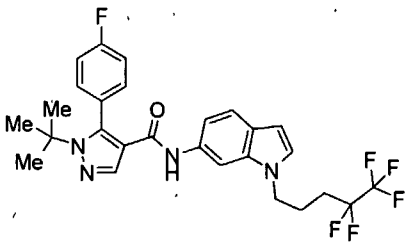
元素分析：$C_{32}H_{31}N_4O_3F$ として

計算値：C, 71.36; H, 5.80; N, 10.40.

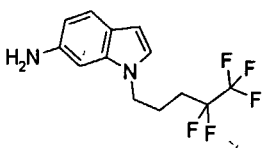
実測値：C, 71.30; H, 5.77; N, 10.48.

実施例505

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



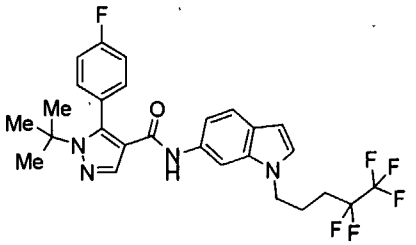
(1) 6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インドール



6-ニトロインドール (297 mg) と 4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-1-ヨードペンタン (0.580 g) から、実施例491-(1) と同様に処理して、6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インドール (386 mg) を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.92-2.04 (2H, m), 2.08 - 2.18 (2H, m), 4.12 (2H, t, J= 6.8 Hz), 6.41 (1H, dd, J= 3.3, 0.9 Hz), 6.69 (1H, dd, J= 8.4, 2.1 Hz), 6.75 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.44 (1H, d, J= 8.4 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(187 mg)と実施例505-(1)で得られた6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インドール(250 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末(327 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.88 - 2.16 (4H, m), 4.15 (2H, t, J= 6.6 Hz), 6.03 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.40 (1H, d, J= 3.0 Hz), 6.76 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.7, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 8.01 (1H, brs), 8.11 (1H, s)

元素分析：$C_{27}H_{26}N_4OF_6$として

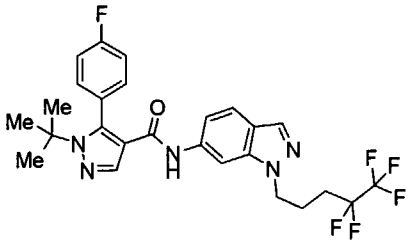
計算値：C, 60.44; H, 4.88; N, 10.44.

実測値：C, 60.09; H, 4.80; N, 10.52.

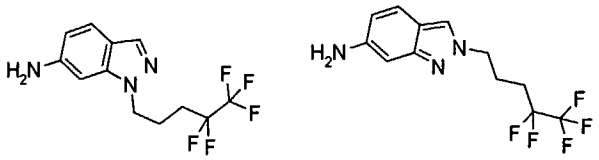
融点：191.6-192.5℃

実施例506

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

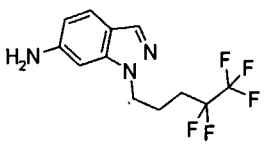


(1) 6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール、6-アミノ-2-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール



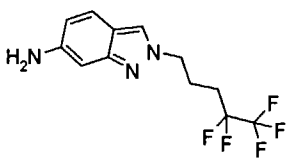
6-ニトロインダゾール (1.02 g) および4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-1-ヨードペンタン (2.10 g) から、実施例489-(1) と同様に処理して、6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール (994 mg) および6-アミノ-2-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール (634 mg) をそれぞれ褐色油状物として得た。

6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール



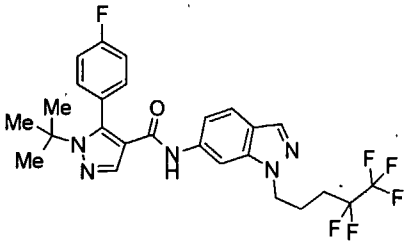
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.98 - 2.10 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 4.34 (2H, t, J= 6.6 Hz), 6.66 (1H, brs), 6.68 (1H, dd, J= 8.1, 2.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J= 8.1, 0.9 Hz), 7.85 (1H, d, J= 0.6 Hz)

6-アミノ-2-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール



^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.96-2.14 (2H, m), 2.32 (2H, brquint, J= 7.7 Hz), 4.41 (2H, t, J= 6.9 Hz), 6.62 (1H, dd, J= 8.7, 2.1 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.46 (1H, dd, J= 8.7, 0.6 Hz), 7.76 (1H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(216 mg)および実施例506-(1)で得た6-アミノ-1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール(290 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末(268 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 1.94-2.14 (2H, m), 2.18 (2H, m), 4.39 (2H, brt, J= 6.0 Hz), 5.99 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.84 (1H, brs), 7.35 (2H, tt, J= 8.4, 2.1 Hz), 7.47 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 8.4, 5.4 Hz), 7.89 (1H, brs), 8.11 (1H, s), 8.14 (1H, d, J= 1.2 Hz)

元素分析：$C_{26}H_{25}N_5OF_6$として

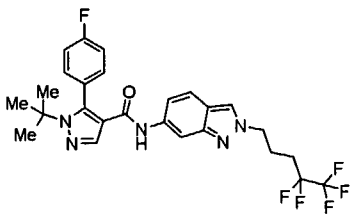
計算値：C, 58.10; H, 4.69; N, 13.03.

実測値：C, 58.08; H, 4.65; N, 13.14.

融点：182.4-183.0℃

実施例507

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(171 mg)および実施例506-(1)で得た6-アミノ-2-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)インダゾール(229 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)-2H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを淡橙色粉末(274 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9H, s), 2.02 (2H, m), 2.31 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 4.44 (2H, t, J= 6.9 Hz), 6.69 (1H, brdd, J= 9.0, 1.8 Hz), 7.31 (2H, tt, J= 8.6, 1.8 Hz), 7.47 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.51 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 7.62 (1H, brs), 7.80 (1H, s), 8.11 (1H, s)

元素分析：$C_{26}H_{25}N_5OF_6$として

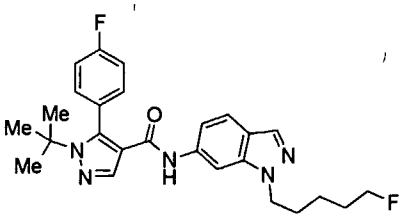
計算値：C, 58.10; H, 4.69; N, 13.03.

実測値：C, 58.05; H, 4.70; N, 13.09.

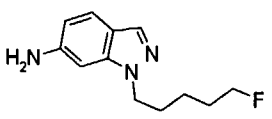
融点：189.7-190.5℃

実施例508

1-tert-ブチル-N-[1-(5-フルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 6-アミノ-1-(5-フルオロペンチル)インダゾール

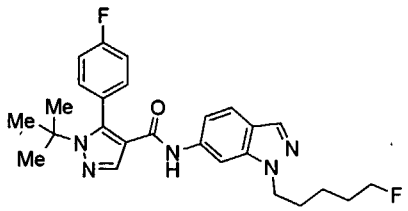


6-ニトロインダゾール(750 mg)およびメタンスルホン酸5-フルオロペンチル(1.23 g)から、実施例489-(1)と同様に処理して、6-アミノ-1-(5-フ

ルオロペンチル)インダゾールの粗油状物（473 mg）を得た。これを逆相系分取HPLC（担体、ODS;移動相、5 - 100%アセトニトリル／0.1%TFA／水）で精製し、6-アミノ-1-(5-フルオロペンチル)インダゾール（292 mg）を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (2H, m), 1.63-1.81 (2H, m), 1.95 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 4.27 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.41 (2H, dt, J= 47.1, 6.0 Hz), 6.65 (1H, dd, J= 9.0, 1.8 Hz), 6.66 (1H, s), 7.52 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.83 (1H, d, J= 0.3 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-N-[1-(5-フルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（216 mg）および実施例508-(1)で得た6-アミノ-1-(5-フルオロペンチル)インダゾール（213 mg）から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-N-[1-(5-フルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末（295 mg）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.62-1.80 (2H, m), 1.93 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 4.32 (2H, brt, J= 6.9 Hz), 4.39 (2H, dt, J= 47.1, 6.0 Hz), 5.96 (1H, dd, J= 8.7, 1.8 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.35 (2H, tt, J= 8.4, 2.1 Hz), 7.45 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, brs)

元素分析：$C_{26}H_{29}N_5OF_2$として

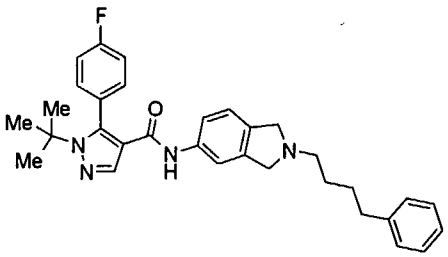
計算値：C, 67.08; H, 6.28; N, 15.04.

実測値：C, 67.04; H, 6.27; N, 15.03.

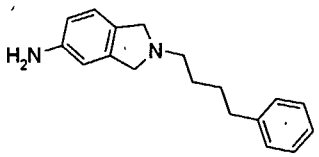
融点：146.4-146.5℃

実施例509

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4-フェニルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



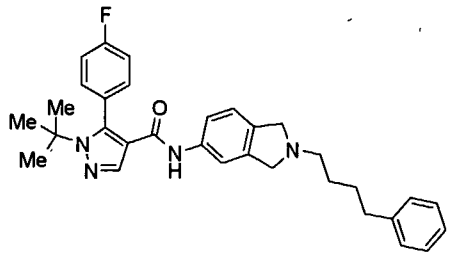
(1) 2-(4-フェニルブチル)イソインドリン-5-アミン



実施例504-(2)で得た4-アミノ-N-(4-フェニルブチル)フタルイミド（150 mg）をTHF（3.0 ml）に溶解し、氷冷下LAH（72.5 mg）の粉末を徐々に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（20 ml）で希釈し、2%炭酸ナトリウム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、濃縮して褐色油状物を得た。これ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：n-ヘキサン－酢酸エチル(2:1－1:1)〕に付した。n-ヘキサン－酢酸エチル（2：1）で溶出される画分を濃縮乾固して褐色油状物を得た。これをメタノール（5 ml）に溶解し、10%パラジウム－炭素（50%水含有、0.05 g）を加え、水素雰囲気下に室温で14時間攪拌した。触媒をろ過により除去し、ろ液を濃縮乾固して、2-(4-フェニルブチル)イソインドリン-5-アミン（純度約80%、41 mg）を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.72 (4H, m), 2.66 (2H, brt, J= 7.1 Hz), 2.84 (2H, m); 3.65 (2H, brs), 4.00 (4H, brs), 6.53 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J= 7.8, 2.1 Hz), 6.96 (1H, d, J= 7.8 Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.27 (2H, m)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4-フェニルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(39 mg)および実施例509-(1)で得た2-(4-フェニルブチル)イソインドリン-5-アミン(40 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して粗油状物を得た。これ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:n-ヘキサン－酢酸エチル(3:1－2:1)〕で精製し、ジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(4-フェニルブチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末(46 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9H, s), 1.60-1.76 (4H,m), 2.65 (2H, brt, J= 7.2 Hz), 2.73 (2H, brt, J= 7.1 Hz), 3.87 (4H, brs), 6.66 (1H, dd, J= 8.1, 2.1 Hz), 6.68 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.24-7.28 (3H, m), 7.29 (2H, tt, J= 9.0, 2.4 Hz), 7.47 (2H, dd, J= 9.0, 5.4 Hz), 8.05 (1H, s)

元素分析:$C_{32}H_{35}N_4OF$として

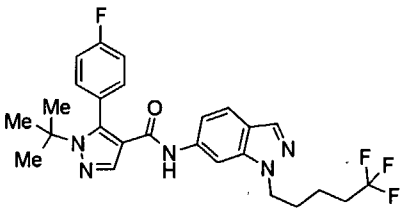
計算値:C, 75.27; H, 6.91; N, 10.97.

実測値:C, 75.17; H, 6.93; N, 10.99.

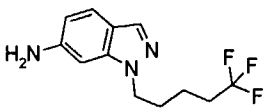
融点：110.2-112.1℃

実施例510

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



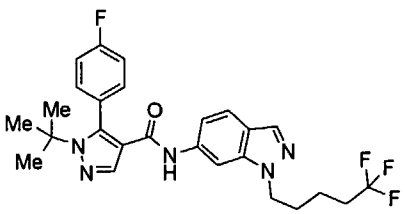
(1) 6-アミノ-1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)インダゾール



6-ニトロインダゾール（1.01 g）および1,1,1-トリフルオロ-5-ヨードペンタン（1.59 g）から、実施例489-(1)と同様に処理して、6-アミノ-1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)インダゾール（840 mg）を褐橙色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (2H, m), 1.83 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 2.25 (2H, m), 4.19 (2H, t, J= 6.8 Hz), 5.30 (2H, brs), 6.48 (1H, s), 6.49 (1H, dd, J= 9.0, 1.5 Hz), 7.35 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.70 (1H, s)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(171 mg)および実施例510-(1)で得た6-アミノ-1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)インダゾール(198 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末(251 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.96 (2H, brquint, J= 7.5 Hz), 2.06 (2H, m), 4.33 (2H, t, J= 6.9 Hz), 5.95 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 6.84 (1H, brs), 7.35 (2H, tt, J= 8.4, 2.1 Hz), 7.46 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.53 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.85 (1H, d, J= 0.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, brs)

元素分析：$C_{26}H_{27}N_5OF_4$として

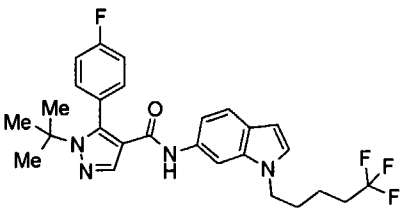
計算値：C, 62.27; H, 5.43; N, 13.96.

実測値：C, 62.11; H, 5.28; N, 14.10.

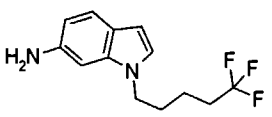
融点：161.4℃

実施例511

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



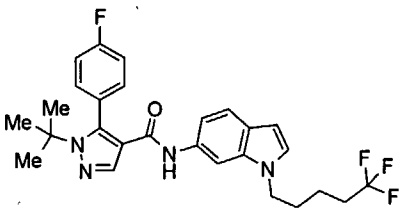
(1) 6-アミノ-1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)インドール



6-ニトロインドール (312 mg)と 1,1,1-トリフルオロ-5-ヨードペンタン (0.296 ml) から、実施例 491-(1)と同様に処理して、6-アミノ-1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)インドール (348 mg) を淡褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 (2H, m), 1.77 (2H, quint, J= 7.5 Hz), 2.26 (2H, m), 4.00 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.75 (2H, brs), 6.17 (1H, dd, J= 3.3, 0.6 Hz), 6.39 (1H, dd, J= 8.4, 2.1 Hz), 6.53 (1H, brs), 6.98 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.16 (1H, d, J= 8.1 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(176 mg)と実施例 511-(1) で得られた 6-アミノ-1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)インドール (180 mg) から、実施例 491-(2)と同様に処理して、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5,5,5-トリフルオロペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを白色粉末 (300 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.53 (2H, m), 1.87 (2H, brquint, J= 7.8 Hz), 2.04 (2H, m), 4.08 (2H, t, J= 6.9 Hz), 5.99 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.38 (1H, dd, J= 3.3, 0.9 Hz), 6.74 (1H, brs), 6.99 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.6, 2.1 Hz), 7.36 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 5.1 Hz), 8.03 (1H, brs), 8.11 (1H, s)

元素分析：$C_{27}H_{28}N_4OF_4$ として

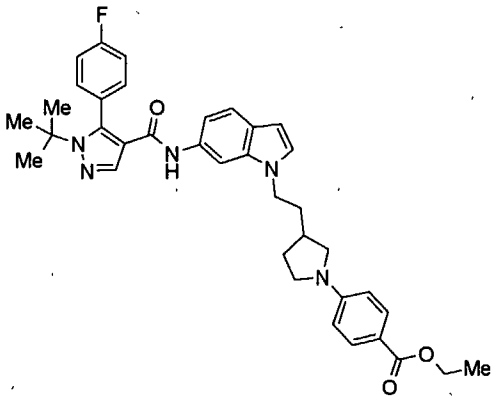
計算値：C, 64.79; H, 5.64; N, 11.19.

実測値：C, 64.63; H, 5.74; N, 11.23.

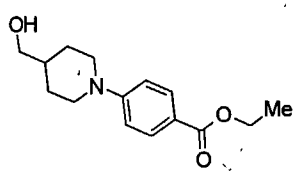
融点：206.4℃

実施例 512

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル



(1) 4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル

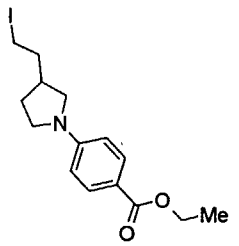


[4-(エトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸（3.17 g）、酢酸第2銅1水和物（163 mg）および粉末モレキュラーシーブス4A（6.13 g）をジクロロメタン（30 ml)に懸濁し、室温で5分攪拌後、ピペリジン-4-メタノール（0.96 g）のジクロロメタン（5 ml）溶液を加えて、酸素雰囲気下40℃で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（30 ml）を加えて希釈し、セライトパッド（厚さ5mm）を通してろ過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。ろ液および洗浄液を合わせ、酢酸エチル（30 ml）およびヘキサン（30 ml）で希釈後、2%炭酸ナトリウム水（25 ml）および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:1－1:1)〕に付し、n-ヘキサン－酢酸エチ

ル（3:2～1:1）で溶出される画分を濃縮して、4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチルの淡黄色油状物（0.55 g）を得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.37 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.38 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.85 (2H, brd, J= 14.4 Hz), 2.87 (2H, brt, J= 12.3 Hz), 3.54 (2H, brt, J= 5.0 Hz), 3.89 (2H, brd, J= 12.9 Hz), 4.34 (2H, q, J= 6.9 Hz), 6.89 (2H, brd, J= 8.7 Hz), 7.91 (2H, d, J= 8.7 Hz)

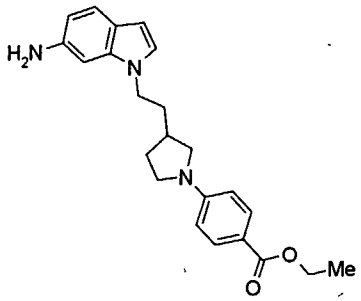
(2) 4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸エチル



実施例512-(1)で得られた4-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸エチル（0.55 g）をTHF（11 ml）に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン（0.347 ml）を加え、ついでメタンスルホン酸クロリド（0.158 ml）を加えて0℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、2-ブタノン（15 ml）を加えて懸濁し、ヨウ化ナトリウム（0.576 g）を加えて80℃で17時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、酢酸エチル（30 ml）およびヘキサン（15 ml）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固して、4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸エチルを淡黄色固形物（純度90%、0.73 g）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.69 (1H, dq, J= 12.6, 9.0 Hz), 1.98 (1H, dquint, J= 1.8, 6.6 Hz), 2.03 (1H, dt, J= 1.5, 7.2 Hz), 2.22 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J= 9.3, 7.8 Hz), 3.24 (2H, t, J= 7.1 Hz), 3.36 (1H, dq, J= 1.8, 9.0 Hz), 3.45 (1H, dt, J= 3.3, 8.4 Hz), 3.55 (1H, dd, J= 9.6, 7.5 Hz), 4.31 (2H, q, J= 7.2 Hz), 6.47 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J= 9.0 Hz)

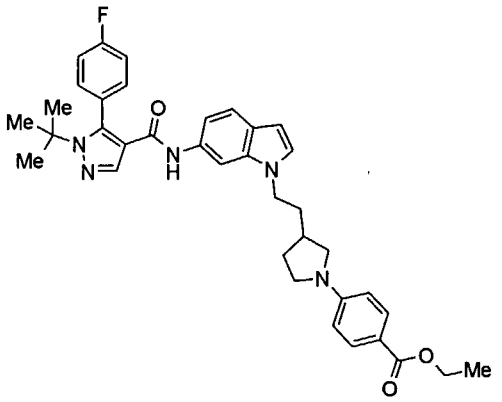
(3) 4-{3-[2-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸エチル



6-ニトロインドール (176 mg)と実施例512-(2) で得られた4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸エチル (450 mg) から、実施例491-(1)と同様に処理して、4-{3-[2-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸エチル (333 mg, 0.882 mmol, 81.6%) を褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.68 (1H, dq, J= 12.0, 8.7 Hz), 2.00 (2H, dq, J= 1.2, 6.9 Hz), 2.15 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J= 9.3, 7.8 Hz), 3.30 (1H, dt, J= 6.6, 9.0 Hz), 3.41 (1H, dt, J= 3.0, 8.1 Hz), 3.46 (1H, dd, J= 9.3, 7.2 Hz), 4.09 (2H, t, J= 7.2 Hz), 4.31 (2H, q, J= 6.9 Hz), 6.38 (1H, d, J= 3.3 Hz), 6.44 (2H, dt, J= 9.0, 2.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J= 8.1, 2.1 Hz), 6.61 (1H, brs), 6.89 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.40 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.88 (2H, dt, J= 8.7, 2.3 Hz)

(4) 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(215 mg)と実施例512-(3)で得られた4-{3-[2-(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸エチル(330 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理し、シリカゲルついで塩基性シリカゲルのカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル系〕で精製し、ジエチルエーテルから結晶化して、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチルを白色粉末(248 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.48 (9H, s), 1.67 (1H, dt, J= 2.7, 8.4 Hz), 2.00 (2H, brq, J= 6.6 Hz), 2.11-2.26 (2H, m), 2.90 (1H, dd, J= 9.6, 7.8 Hz), 3.27 (1H, dt, J= 6.9, 9.3 Hz), 3.40 (2H, brt, J= 8.7 Hz), 4.16 (2H, t, J= 6.9 Hz), 4.30 (2H, q, J= 7.1 Hz), 5.93 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.39 (1H, dd, J= 3.0, 0.3 Hz), 6.43 (2H, d, J= 9.3 Hz), 6.75 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.7, 2.1 Hz), 7.36 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.87 (2H, dt, J= 9.0, 2.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.15 (1H, brs)

元素分析:$C_{37}H_{40}N_5O_3F$として

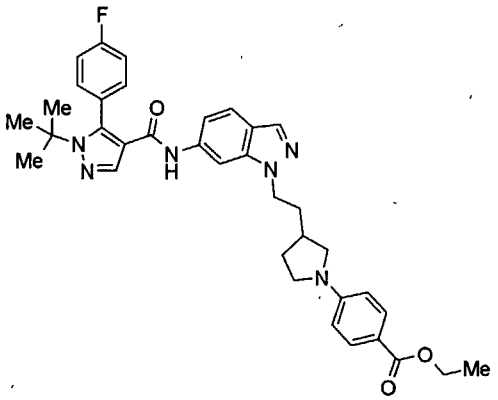
計算値:C, 71.48; H, 6.48; N, 11.26.

実測値：C, 71.40; H, 6.55; N, 11.28.

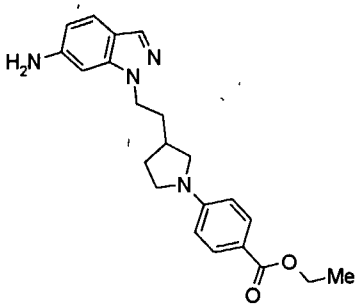
融点：128℃

実施例513

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル



(1) 4-{3-[2-(6-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸エチル

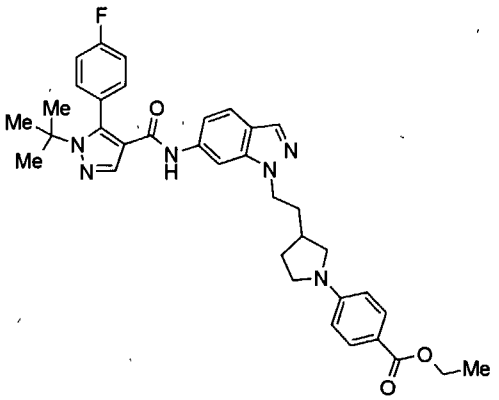


6-ニトロインダゾール（100 mg）および実施例512-(2)で得られた4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸エチル（250 mg）から、実施例489-(1)と同様に処理して、4-{3-[2-(6-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸エチル（純度80%、104 mg）を褐橙色油状物として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.66 (1H, dd, J= 12.0, 8.4 Hz), 2.07 (2H, brq, J= 6.9 Hz), 2.18 (2H, m), 2.94 (1H, t,

J= 8.4 Hz), 3.26 (1H, brq, J= 8.0 Hz), 3.38 (1H, brt, J= 8.4 Hz), 3.46 (1H, dd, J= 9.3, 6.6 Hz), 4.29 (2H, q, J= 7.2 Hz), 4.37 (2H, t, J= 7.1 Hz), 6.43 (2H, d, J= 8.7 Hz), 6.90 (1H, brd, J= 8.0 Hz), 7.05 (1H, m), 7.61 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.86 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.91 (1H, s)

(2) 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(77 mg)と実施例513-(1)で得られた4-{3-[2-(6-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸エチル(104 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル系〕で精製し、ジエチルエーテルから結晶化して、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチルを白色粉末(124 mg)として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.49 (9H, s), 1.66 (1H, m), 2.05 -2.42 (4H, m), 2.90 (1H, dd, J= 9.9, 7.2 Hz), 3.27 (1H, dd, J= 9.9, 7.2 Hz), 3.41 (2H, m), 4.32 (2H, q, J= 7.1 Hz), 4.41 (2H, t, J= 6.6 Hz), 5.89 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.42 (2H, d, J= 9.3 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.35 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J= 8.1 Hz),

7.53 (2H, dd, J= 8.7, 5.4 Hz), 7.86 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.86 (1H, d, J= 0.9 Hz), 8.12 (1H, s), 8.26 (1H, brs)

元素分析：$C_{36}H_{39}N_6O_3F$ として

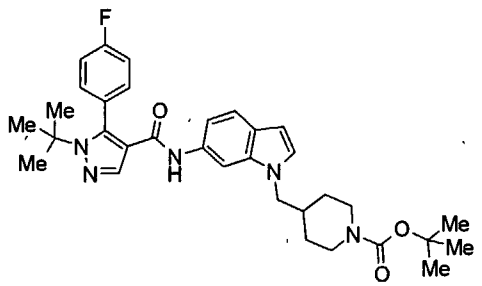
計算値：C, 69.43; H, 6.31; N, 13.50.

実測値：C, 69.40; H, 6.36; N, 13.47.

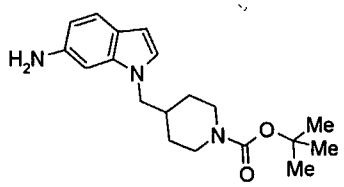
融点：157℃

実施例 514

tert-ブチル 4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート



(1) 1-Boc-4-[(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)メチル]ピペリジン

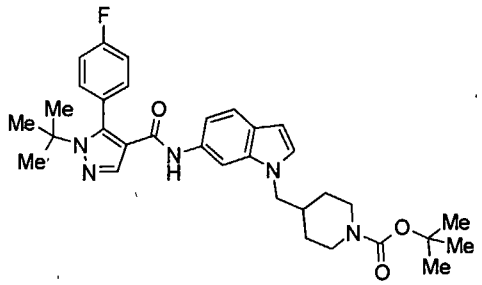


6-ニトロインドール (307 mg) と 1-Boc-4-(ヨードメチル)ピペリジン (645 mg) から、実施例 491-(1) と同様に処理し、得られた粗油状物を塩基性シリカゲル (10 g) のカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、酢酸エチル－ヘキサン系) により精製して、1-Boc-4-[(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)メチル]ピペリジン (174 mg) を黄色泡状粉末として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.19 (2H, brdq, J= 3.3, 12.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.55 (2H, brd, J= 12.0 Hz), 1.98 (1H, m), 2.61 (2H, brt, J=

12.5 Hz), 3.87 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.10 (2H, br), 5.36 (1H, dd, J= 3.3, 0.6 Hz), 6.63 (1H, dd, J= 8.4, 2.1 Hz), 6.69 (1H, brs), 6.86 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.41 (1H, d, J= 8.1 Hz)

(2) tert-ブチル 4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (137 mg)と実施例514-(1)で得られた1-Boc-4-[(6-アミノ-1H-インドール-1-イル)メチル]ピペリジン (172 mg)から、実施例491-(2)と同様に処理して、tert-ブチル 4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラートを白色粉末 (288 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 (2H, brdq, J= 3.9, 12.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.50 (2H, brd, J= 12.0 Hz), 1.96 (1H, m), 2.59 (2H, brt, J= 12.4 Hz), 3.93 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.06 (2H, br), 6.01 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.26 (1H, dd, J= 3.0, 0.3 Hz), 6.74 (1H, brs), 6.95 (1H, d, J= 3.0 Hz), 7.33 (2H, tt, J= 8.4, 1.8 Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.4, 5.1 Hz), 7.98 (1H, brs), 8.12 (1H, s)

元素分析：$C_{33}H_{40}N_5O_3F \cdot 0.3Et_2O$ として

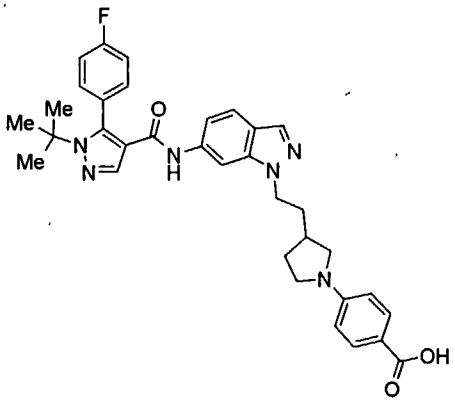
計算値：C, 68.93; H, 7.27; N, 11.75.

実測値：C, 68.88; H, 7.29; N, 11.72.

融点：182℃

実施例515

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸



実施例513-(2)で得られた4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル（77 mg）をTHF（0.5 ml）およびメタノール（0.5 ml）に溶解し、1N水酸化ナトリウム水（0.60 ml）を加えて70℃で7時間攪拌した。反応液に1N塩酸（0.60 ml）を加えてさらに30分間攪拌した。析出物を集めてメタノール－水（1:1）で洗浄し、乾燥して、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸を白色粉末（65 mg）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.95 (2H, brquint, J= 6.6 Hz), 2.04 -2.16 (2H, m), 2.88 (1H, brt, J= 9.2 Hz), 3.17 (1H, brq, J= 7.0 Hz), 3.40 (2H, brt, J= 9.0 Hz), 4.37 (2H, brt, J= 6.0 Hz), 6.46 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J= 9.6 Hz), 7.28 (2H, t, J= 8.6 Hz), 7.45 (2H, dd, J= 8.4, 5.7 Hz), 7.63 (1H, d, J= 9.0 Hz),

7.71 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s); 12.04 (1H, br)

元素分析：$C_{34}H_{35}N_6O_3F$ として

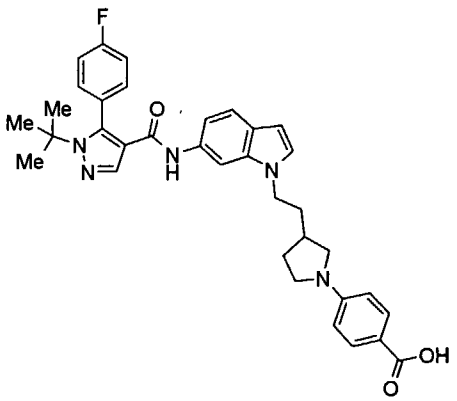
計算値：C, 68.67; H, 5.93; N, 14.13.

実測値：C, 68.46; H, 5.90; N, 13.94.

融点：252.6-253.1℃

実施例 516

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸



実施例 512-(4) で得られた 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸エチル (170 mg) を THF (1.0 ml) およびエタノール (4.3 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水 (1.37 ml) を加えて 70℃で 11 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸 (2.73 ml) および水 (4.0 ml) を加えてさらに 30 分間攪拌した。析出物を集めてエタノール－水 (1:1) で洗浄し、乾燥して、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸を白色粉末 (164 mg) として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.66 (1H, brt, J= 9.0 Hz), 1.99 (2H, brq, J= 6.9 Hz), 2.08-2.26 (2H, m), 2.89 (1H, t, J= 8.9 Hz), 3.26 (1H, dt, J= 6.9, 9.3 Hz), 3.40 (2H, brt, J= 8.6 Hz), 4.16 (2H, t, J= 6.9 Hz), 5.96 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.40 (1H, d, J= 3.3 Hz), 6.42 (2H, d, J= 9.0 Hz), 6.80 (1H, brs), 7.03 (1H, d, J= 3.3 Hz), 7.33 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J= 8.4 Hz), 7.52 (2H, dd, J= 8.4, 5.4 Hz), 7.92 (2H, d, J= 9.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.16 (1H, brs)

元素分析：$C_{35}H_{36}N_5O_3F \cdot 0.3H_2O$ として

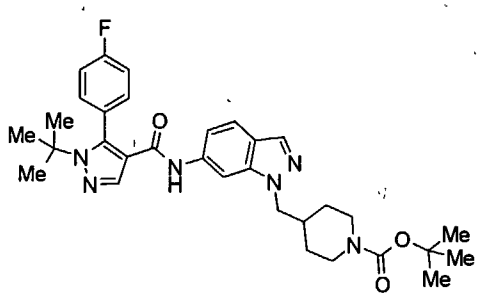
計算値：C, 70.17; H, 6.16; N, 11.69.

実測値：C, 70.05; H, 6.17; N, 11.68.

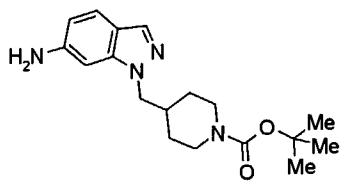
融点：234-241℃（非晶質）

実施例 517

4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



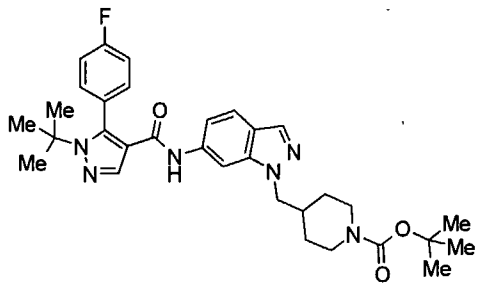
(1) 4-[(6-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



6-ニトロインダゾール（1.08 g）および炭酸カリウム（1.42 g）をDMF（15 ml）に懸濁し、80℃で攪拌しながら4-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（2.50 g）のDMF(3 ml)溶液を6回に分け、15分ごとに加えた。反応液を80℃でさらに12時間攪拌した。反応液を濃縮後、ヘキサン－酢酸エチル（1:3）で希釈し、2%炭酸ナトリウム水溶液、10%塩化アンモニ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、濃縮して褐色油状物を得た。これ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)〕に付し、ヘキサン－酢酸エチル（9:1～4:1）で溶出される画分を濃縮乾固して黄色油状物（2.92 g）を得た。得られた褐色油状物をメタノール（50 ml）に溶解し、10%パラジウム－炭素（50%加湿、0.46 g）を加え、水素雰囲気下に室温で6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して油状物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル（3:1-2:3)〕に付し、ヘキサン－酢酸エチル（1:1～2:3）で溶出される画分を濃縮乾固して、4-[(6-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（1.00 g）を黄色泡状粉末として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (2H, brdq, J= 3.9, 12.6 Hz), 1.42 (9H, s), 1.55 (2H, brd, J= 12.3 Hz), 2.13 (1H, m), 2.63 (2H, brt, J= 11.9 Hz), 4.09 (2H, br), 4.10 (2H, d, J= 7.2 Hz), 6.57 (1H, dd, J= 1.8, 1.2 Hz), 6.60 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J= 8.4, 0.6 Hz), 7.82 (1H, d, J= 0.9 Hz)

(2) 4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（790 mg）をTHF（16 ml）に溶解し、DMFを5滴加え、氷冷下塩化オキザリル（0.326 ml）を徐々に滴下した。反応液を室温で1時間撹拌後、濃縮乾固し、残渣をTHF（8.0 ml）に溶解した。ついで、実施例517-(1)で得られた4-[(6-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（1.00 g）のTHF（10 ml）溶液およびトリエチルアミン（1.26 ml, 9.03 mmol）を加え、室温で70時間撹拌した。反応液を酢酸エチル－ヘキサン（3:1、80 ml）で希釈後、2%炭酸ナトリウム水溶液、10%塩化アンモニ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、濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えた。析出物を集めてジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを白色粉末（1.62 g）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 (2H, brq, J= 12.0 Hz), 1.44 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.51 (2H, m), 2.14 (1H, m), 2.61 (2H, brt, J= 12.3 Hz), 4.06 (2H, brd, J= 12.0 Hz), 4.19(2H, d, J= 6.9 Hz), 5.95 (1H, dd, J= 8.4, 1.8 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.36 (2H, t, J= 8.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J= 8.4, 0.6 Hz), 7.54 (2H, dd, J= 8.4, 5.1 Hz), 7.86 (1H, s), 8.12 (2H, s)

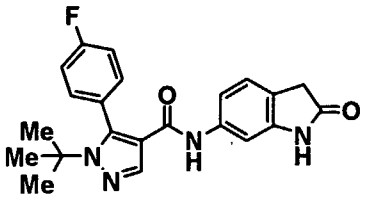
元素分析：$C_{32}H_{39}N_6O_3F$として

計算値：C, 66.88; H, 6.84; N, 14.62.

実測値：C, 66.77; H, 6.85; N, 14.22.

実施例518

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

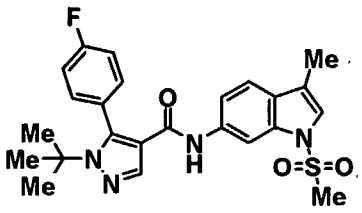


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（262 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（20 μl）及びオキザリルクロリド（0.14 ml）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF（2 ml）に溶解した。この溶液を6-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン（148 mg)、トリエチルアミン（303 mg）およびTHF（3 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(7:3－1:3)〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（145 mg）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 3.43 (2H, s), 6.11 (1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.71 (1H, br s), 6.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.30(2H, t, J=8.4Hz), 7.40 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.46-7.51 (3H, m), 8.06 (1H, s)

実施例519

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

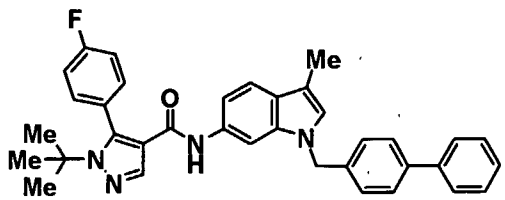


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(131 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μL)及びオキザリルクロリド(51 μL)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF(4 ml)に溶解した。この溶液を3-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-アミン(112 mg)、トリエチルアミン(152 mg)及びTHF(6 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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:n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1-7:3〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(60 mg)を無色結晶として得た。

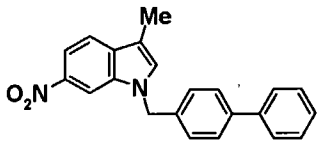
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9H, s), 2.22 (3H, d, J=0.9Hz), 3.01 (3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.06 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.10 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.30-7.36 (3H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.09 (1 H, s)

実施例520

N-[1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-1H-インドール-6-イル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



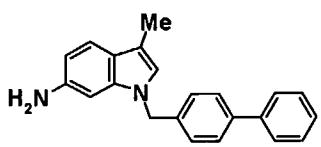
(1) 1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール



3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール (352 mg) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(60%油性, 96 mg) を加え、室温で 10 分間撹拌した。この反応液に 4-(ブロモメチル)ビフェニル (494 mg) の DMF (5 ml) 溶液を滴下し、室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと水で分液した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去することにより、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール (550 mg) を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.36 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.18-7.20 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.54 (4H, d, J=7.8Hz), 7.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 8.28 (1H, d, J=1.8 Hz)

(2) 1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-1H-インドール-6-アミン

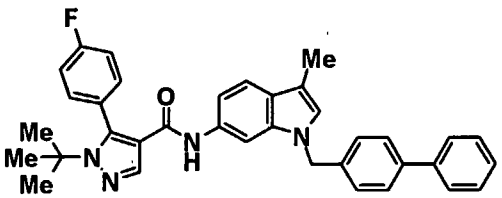


実施例 520-(1) で得られた 1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール (548 mg) のエタノール (25 ml) 溶液に還元鉄 (536 mg) 及び濃塩酸 (0.67 ml) を加え、5 時間加熱還流した。放冷後、反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと

10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:1)〕で精製することにより、1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-1H-インドール-6-アミン（167 mg）を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.28 (3H, d, J=0.9Hz), 3.59 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 6.54-6.58 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=0.9Hz), 7.16 (2H, d, J=8.1Hz), 7.24-7.44 (4H, m), 7.48-7.55 (4H, m)

(3) N-[1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-1H-インドール-6-イル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



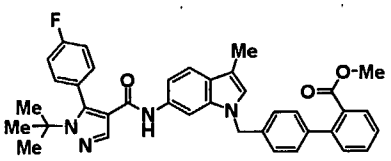
実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（136 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（10 μl）およびオキザリルクロリド（53 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF（4 ml）に溶解した。この溶液を実施例520-(2)で得られた1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-1H-インドール-6-アミン（163 mg)、トリエチルアミン（158 mg）およびTHF（6 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－7:3)〕で精製し、ジイソプロピルエーテル－酢酸エチルから結晶化することにより、N-[1-(ビフェニル-4-イルメチル)-3-メチル-1H-インドール-6-

イル]-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (224 mg) を無色結晶として得た。

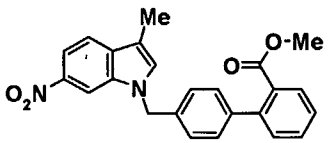
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9H, s), 2.26 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.16 (1H, d, J=9.0Hz), 6.72 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25-7.54 (12H, m), 7.86 (1H, s), 8.08 (1H, s)

実施例 521

4'-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボン酸メチル



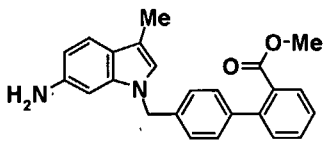
(1) 4'-[(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸メチル



3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール (352 mg) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(60%油性, 96 mg) を加え、室温で 10 分間撹拌した。この反応液に 4'-(ブロモメチル)ビフェニル-2-カルボン酸メチル (610 mg) の DMF (5 ml) 溶液を滴下し、室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと水で分液した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、4'-[(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸メチル (664 mg) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.36 (3H, d, J=0.9Hz), 3.62 (3H, s), 5.39 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=8.4Hz), 7.22 (1H, d, J=0.9Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 7.40 (1H, dt, J=7.5, 1.5Hz), 7.51 (1H, dt, J=1.5, 7.5Hz), 7.61 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 8.25 (1H, d, J=2.1 Hz)

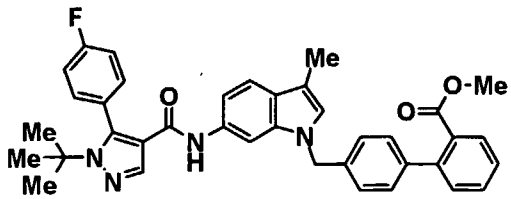
(2) 4'-[(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸メチル



実施例521-(1)で得られた4'-[(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸メチル (640 mg) のエタノール (25 ml) 溶液に還元鉄 (536 mg) 及び濃塩酸 (0.67 ml) を加え、15時間加熱還流した。放冷後、反応液をセライトろ過により、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより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：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:1－3:2)〕で精製することにより、4'-[(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸メチル (403 mg) を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.28 (3H, d, J=0.9Hz), 3.59 (2H, br s), 3.64 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.54-6.58 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=0.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.1Hz), 7.22 (2H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.50 (1H, dt, J=1.2, 7.5Hz), 7.80 (1H, dd, J=7.5, 1.2Hz)

(3) 4'-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボン酸メチル

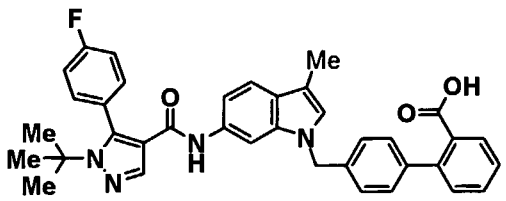


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（283 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（20 μl）およびオキザリルクロリド（111 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF（10 ml）に溶解した。この溶液を実施例521-(2)で得られた4'-[(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-カルボン酸メチル（400 mg)、トリエチルアミン（328 mg)およびTHF（15 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、酢酸エチル（50 ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:1－3:2)〕で精製し、n-ヘキサン－酢酸エチルから結晶化することにより、4'-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボン酸メチル（511 mg）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9H, s), 2.26 (3H, d, J=1.2Hz), 3.60 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.18 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.74 (1H, br s), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.36 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J=7.5, 1.2Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=7.5, 1.2Hz), 7.84 (1H, d, J=1.8Hz), 8.08 (1H, s)

実施例522

4'-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボン酸

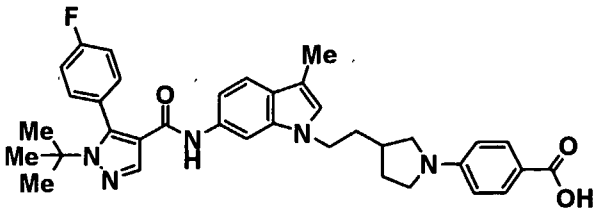


実施例521-(3)で得られた4'-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボン酸メチル(406 mg)のメタノール(4 ml)ーテトラヒドロフラン(4 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)を加え、70℃で12時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、1規定塩酸を加えてpH4に調製し、酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1:1)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物を酢酸エチルから結晶化させることにより、4'-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]メチル}ビフェニル-2-カルボン酸(307 mg)を無色結晶として得た。

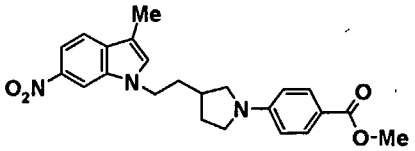
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9H, s), 2.29 (3H, d, J=0.9Hz), 5.25 (2H, s), 5.90 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.71 (1H, br s), 6.94 (1H, d, J=0.9Hz), 7.15 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.54 (10H, m), 7.61 (1H, d, J=1.5Hz), 7.84 (1H, dd, J=7.5, 1.5Hz), 8.15 (1H, s)

実施例523

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸



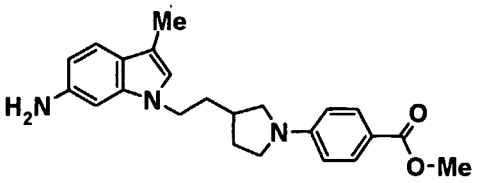
(1) 4-{3-[2-(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル



3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール (264 mg) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(60%油性, 72 mg) を加え、室温で 10 分間撹拌した。この反応液に実施例 512-(2) と同様の方法で合成した 4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸メチル (539 mg) の DMF (5 ml)溶液を滴下し、室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと水で分液した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1) －n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、4-{3-[2-(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル (342 mg) を黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.67-1.80 (1H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.15-2.33 (2H, m), 2.35 (3H, d, J=1.2Hz), 2.97-3.02 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.25 (2H, t, J=7.2Hz), 6.46 (2H, d, J=8.7Hz), 7.18 (1H, d, J=1.2Hz), 7.61 (1H, d, J=9.0Hz), 7.89 (2H, d, J=8.7Hz), 8.01 (1H, dd, J=9.0, 1.8Hz), 8.29 (1H, d, J=1.8 Hz)

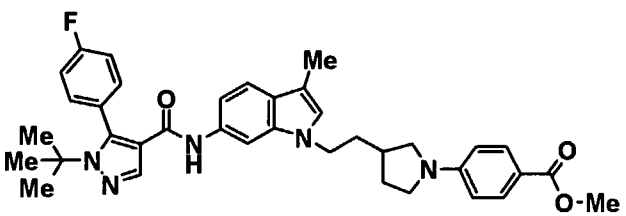
(2) 4-{3-[2-(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル



実施例523-(1)で得られた4-{3-[2-(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル(342 mg)のメタノール(10 ml)ーテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に10%パラジウムー炭素(50%水含有, 85 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、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:n-ヘキサンー酢酸エチル(4:1) ーn-ヘキサンー酢酸エチル(1:1)〕で精製することにより、4-{3-[2-(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル(34 mg)を淡黄色不定晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60-1.73 (1H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.26 (3H, d, J=0.9Hz), 2.90-2.96 (1H, m), 3.20-3.80 (2H, br), 3.24-3.32 (1H, m), 3.37-3.47 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=7.2Hz), 6.43 (2H, d, J=9.0Hz), 6.53-6.56 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=0.9Hz), 7.33 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz)

(3) 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル

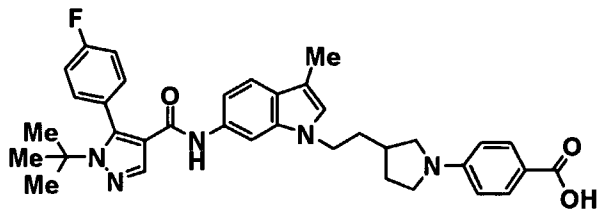


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(24 mg)をTHF(2 ml)に溶解させ、DMF(3 μl)およびオキザリルクロリド(10 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、

減圧濃縮し、得られた残留物をTHF（1 ml）に溶解した。この溶液を実施例523-(2)で得られた4-{3-[2-(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル（34 mg)、トリエチルアミン（27 mg）およびTHF（4 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、酢酸エチル（10 ml）で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－3:2)〕で精製することにより、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル（48 mg）を淡黄色不定晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.61-1.69 (1H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.25 (3H, d, J=1.2Hz), 2.87-2.92 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, t, J=6.9Hz), 5.96 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 6.42 (2H, d, J=9.0Hz), 6.76 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J=1.2Hz), 7.29-7.35 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.87 (2H, d, J=9.0Hz), 8.07 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.12 (1H, s)

(4) 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸



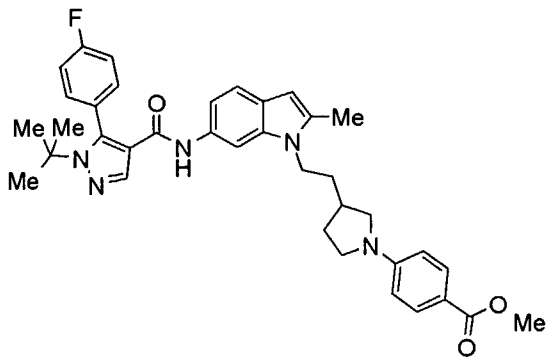
実施例523-(3)で得られた4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル（48 mg)のメタノール

(1 ml)－テトラヒドロフラン（1 ml）溶液に２規定水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml）を加え、70℃で12時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、１規定塩酸を加えてｐＨ４に調製し、酢酸エチル－テトラヒドロフラン（1:1)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、溶媒を減圧下に留去した。得られた残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸（40 mg）を無色結晶として得た。

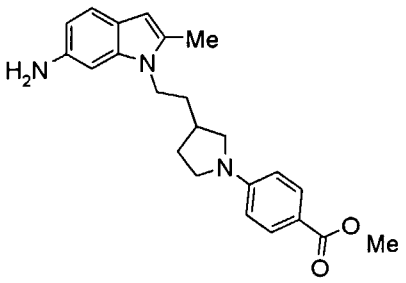
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.87-2.93 (1H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=7.2Hz), 5.94 (1H, d, J=8.4Hz), 6.43 (2H, d, J=9.0Hz), 6.74 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.25-7.35 (3H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.90 (2H, d, J=9.0Hz), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, s)

実施例524

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル



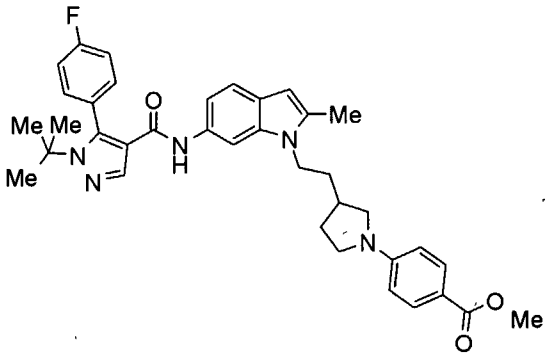
(1) 4-{3-[2-(6-アミノ-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル



2-メチル-6-ニトロ-1H-インドール（178 mg）のDMF（2 ml）溶液に氷冷下、水素化ナトリウム（60%油性，54 mg）を加え、室温で25分間撹拌した。この反応液に実施例512-(2)と同様の方法で合成した4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸メチル（539 mg）のDMF（4 ml）溶液を滴下した。80℃で1時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(3:1－1:1)〕で精製することにより、4-{3-[2-(2-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル（450 mg）を黄色結晶として得た。得られた結晶を酢酸エチル（10 ml）に溶解させ、10%パラジウム－炭素（50%水含有，88 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で48時間撹拌した。反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製することにより、4-{3-[2-(6-アミノ-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル（168 mg）を茶色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.61 - 1.81 (1 H, m) 1.83 - 1.98 (2 H, m) 2.14 - 2.27 (1 H, m) 2.38 (3 H, s) 2.93 - 3.02 (1 H, m) 3.25 - 3.56 (4 H, m) 3.60 (2 H, br. s.) 3.85 (3 H, s) 3.99 - 4.07 (2 H, m) 6.08 - 6.15 (1 H, m) 6.42 - 6.60 (4 H, m) 7.27 - 7.34 (1 H, m) 7.84 - 7.95 (2 H, m)

(2) 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル



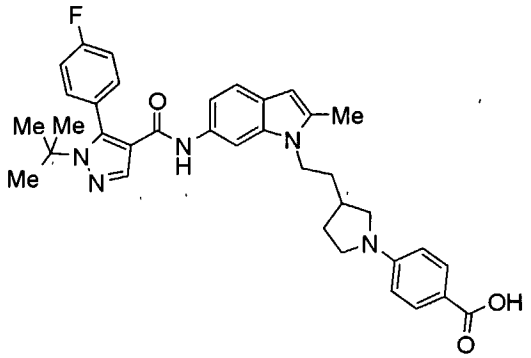
実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(117 mg)をTHF(1.5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(47 μl)を室温で滴下した。同温度で2.5時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF(1.5 ml)に溶解した。この溶液を実施例524-(1)で得られた4-{3-[2-(6-アミノ-2-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル(168 mg)、トリエチルアミン(27 mg)およびTHF(2.2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で17時間撹拌後、1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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:n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)から再結晶することにより、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(137 mg)を淡黄色不定晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s) 1.61 - 1.78 (1 H, m) 1.83 - 1.96 (2 H, m) 2.13 - 2.37 (2 H, m) 2.40 (3 H, s) 2.92 (1 H, dd, J=9.5, 8.0 Hz) 3.24 - 3.49 (3 H, m) 3.85 (3 H, s) 4.03 - 4.17 (2 H, m) 5.90 (1 H, dd) 6.15 (1 H, s) 6.39 - 6.48 (2 H, m) 6.72 (1 H, s) 7.21 -

7.37 (2 H, m) 7.47 - 7.56 (2 H, m) 7.84 - 7.92 (2 H, m) 8.06 - 8.15 (2 H, m)

実施例 525

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸

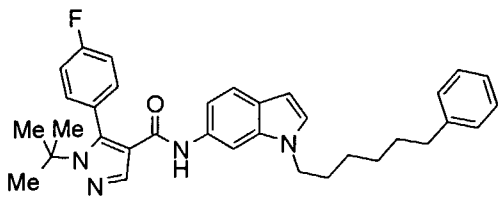


実施例 524-(2) で得られた 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル (115 mg) のエタノール (1.9 ml) 及びテトラヒドロフラン (1.9 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え、70℃で 17 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に 1N 塩酸で希釈した。析出した結晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)で再結晶することにより、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸 (48.0 mg) を白色粉末として得た。

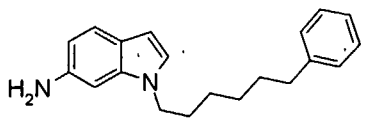
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.63-1.76 (1H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.19-2.37 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.89-2.95(1H, m), 3.26-3.48 (3H, m), 4.11 (2H, t, J= 6.6 Hz), 5.91 (1H, dd, J= 8.4, 1.5 Hz), 6.15 (1H, s), 7.92 (2H, d, J= 9.0 Hz), 8.09 (1H, br s), 8.13 (1H, s)

実施例 526

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール-6-アミン

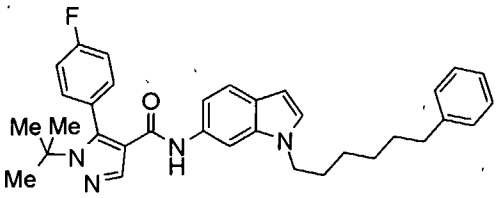


6-ニトロ-1H-インドール (139 mg) の THF (1.7 ml) 溶液に氷冷下、カリウム-t-ブトキシド (122mg) を加え 1.3 時間撹拌した。この反応液に(6-ブロモヘキシル)ベンゼン (245 mg) の THF (3.4 ml) 溶液を滴下し、室温で 20 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(99:1－13:1)〕で精製することにより、6-ニトロ-1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール (253 mg) を黄色油状物として得た。得られた油状物を酢酸エチル (7.9 ml) に溶解させ、10%パラジウム－炭素 (50%水含有, 38 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 16 時間撹拌した。反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、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：n-ヘキサン－酢酸エチル(19:1－1:1)〕で精製することにより、1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール-6-アミン (196 mg) を薄褐色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30 - 1.41 (4 H, m) 1.53 - 1.67 (2 H, m) 1.73 - 1.85 (2 H, m) 2.53 - 2.62 (2 H, m) 3.61 (2 H, br. s.) 3.97

(2 H, t, J=7.2 Hz) 6.34 (1 H, dd, J=3.1, 0.8 Hz) 6.55 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz) 6.60 (1 H, d, J=1.9 Hz) 6.87 (1 H, d, J=3.0 Hz) 7.12 - 7.20 (3 H, m) 7.23 - 7.30 (2 H, m) 7.39 (1 H, d, J=8.3 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

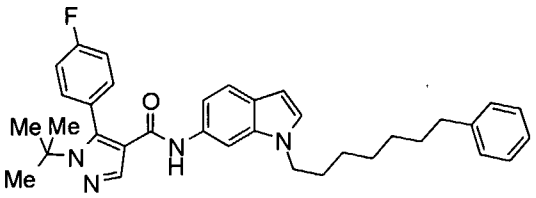


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(176 mg)をTHF(2.2 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(70 μl)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF(2.2ml)に溶解した。この溶液を実施例526-(1)で得られた1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール-6-アミン(196 mg)、トリエチルアミン(187 ml)およびTHF(3.4 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で17時間撹拌後、1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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:n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3)から再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(6-フェニルヘキシル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(181 mg)を白色結晶として得た。

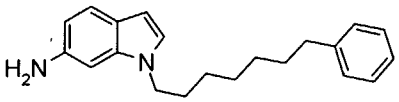
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 - 1.41 (4 H, m) 1.47 (9 H, s) 1.71 - 1.88 (2 H, m) 2.48 - 2.65 (2 H, m) 3.96 - 4.11 (2 H, m) 6.02 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz) 6.36 (1 H, d, J=3.0 Hz) 6.73 (1 H, s) 6.99 (1 H, d, J=3.0 Hz) 7.10 - 7.20 (3 H, m) 7.21 - 7.39 (5 H, m) 7.46 - 7.57 (2 H, m) 8.00 (1 H, s) 8.12 (1 H, s)

実施例 527

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール-6-アミン

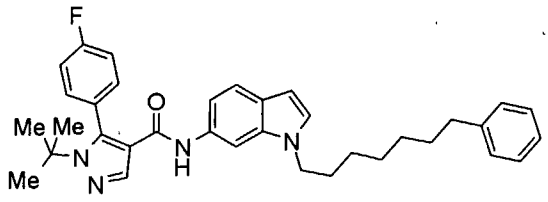


6-ニトロ-1H-インドール (325 mg) の THF (4 ml) 溶液に氷冷下、カリウム-t-ブトキシド (269mg) を加え 1.3 時間撹拌した。この反応液に(7-ブロモヘプチル)ベンゼン (612 mg) の THF (4 ml) 溶液を滴下し、室温で 20 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(99:1－13:1)〕で精製することにより、6-ニトロ-1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール (628 mg) を黄色油状物として得た。得られた結晶を酢酸エチル (19 ml) に溶解させ、10%パラジウム－炭素 (50%水含有, 94 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 16 時間撹拌した。反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、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：n-ヘキサン－酢酸エチル(19:1－1:1)〕で精製することにより、1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール-6-アミン (452 mg) を薄褐色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.23 - 1.38 (6 H, m) 1.53 - 1.66 (2 H, m) 1.71 - 1.84 (2 H, m) 2.53 - 2.63 (2 H, m) 3.61 (2 H, br. s.) 3.97 (2 H, t, J=7.2 Hz) 6.34 (1 H, dd, J=3.1, 0.8 Hz) 6.55 (1 H, dd, J=8.3,

1.9 Hz) 6.61 (1 H, d, J=1.9 Hz) 6.88 (1 H, d, J=3.0 Hz) 7.13 - 7.19 (3 H, m) 7.23 - 7.30 (2 H, m) 7.39 (1 H, d, J=7.7 Hz)

(2) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

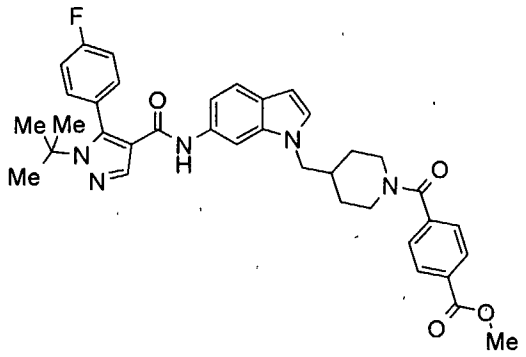


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(392 mg)をTHF(4.9 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(140 μl)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF(4.9 ml)に溶解した。この溶液を実施例527-(1)で得られた1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール-6-アミン(452 mg)、トリエチルアミン(410 ml)およびTHF(7.4 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で17時間撹拌後、1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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:n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3)から再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(7-フェニルヘプチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(106 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 - 1.40 (6 H, m) 1.48 (9 H, s) 1.68 - 1.91 (2 H, m) 2.49 - 2.63 (2 H, m) 4.03 (2 H, t, J=7.1 Hz) 6.02 (1 H, dd, J=8.5, 1.9 Hz) 6.36 (1 H, dd, J=3.2, 0.8 Hz) 6.73 (1 H, s) 7.00 (1 H, d, J=3.2 Hz) 7.11 - 7.20 (3 H, m) 7.22 - 7.38 (5 H, m) 7.47 - 7.57 (2 H, m) 8.00 (1 H, s) 8.12 (1 H, s)

実施例528

4-[(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)カルボニル]安息香酸メチル



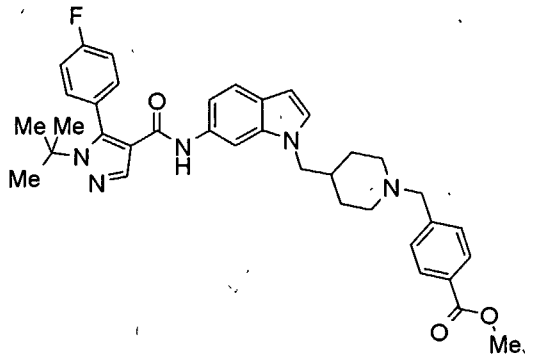
実施例514-(2)で得られたtert-ブチル 4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボキシラート(761 mg)にトリフルオロ酢酸(5.3 ml)を加え、0℃で15分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチル－n-ヘキサン(1:3)から再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(565 mg)を淡黄色結晶として得た。得られた結晶の一部(123 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(55 mg)、テレフタル酸モノメチル(56 mg)及びトリエチルアミン(40 ml)のアセトニトリル(0.9 ml)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(9.0 mg)を加えた。室温で16時間撹拌した後、反応液を1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1－1:4)〕で精製することにより、4-[(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-

インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)カルボニル]安息香酸メチル (76.7 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 - 1.40 (3 H, m) 1.44 - 1.57 (10 H, m) 1.62 - 1.74 (1 H, m) 2.03 - 2.20 (1 H, m) 2.60 - 2.77 (1 H, m) 2.80 - 3.00 (2 H, m) 3.53 - 3.73 (1 H, m) 3.90 - 4.02 (5 H, m) 5.97 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz) 6.36 - 6.40 (1 H, m) 6.74 (1 H, s) 6.96 (1 H, d, J=3.0 Hz) 7.30 - 7.39 (3 H, m) 7.41 - 7.47 (2 H, m) 7.50 - 7.57 (2 H, m) 8.03 - 8.09 (3 H, m) 8.13 (1 H, s)

実施例 529

4-[(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]安息香酸メチル



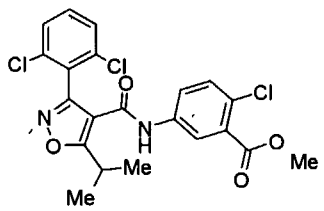
実施例 528 の中間体として得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの一部 (129 mg)、および 4-(ブロモメチル)安息香酸メチル (69.3 mg) の DMF (1.1 ml) 溶液に炭酸カリウム (44.9 mg) を加えた。室温で 16 時間撹拌した後、反応液を水で希釈した。析出した結晶を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1－1:4)〕で精製することにより、4-[(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インドール-

1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)メチル]安息香酸メチル (12.6 mg) を白色粉末として得た。

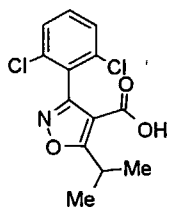
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 - 1.41 (4 H, m) 1.48 (9 H, s) 1.73 - 1.96 (3 H, m) 2.74 - 2.87 (2 H, m) 3.48 (2 H, s) 3.86 - 3.97 (5 H, m) 6.01 (1 H, dd, J=8.4, 1.8 Hz) 6.32 - 6.38 (1 H, m) 6.73 (1 H, s) 6.96 (1 H, d, J=3.0 Hz) 7.29 - 7.40 (5 H, m) 7.48 - 7.57 (2 H, m) 7.91 - 8.01 (3 H, m) 8.13 (1 H, s)

実施例 530

2-クロロ-5-({[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル



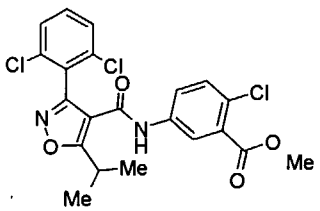
(1) 3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-カルボン酸



Maloney, P. R. et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 2971 に記載の方法で 2,6-ジクロロベンズアルデヒド (5.00 g) およびヒドロキシルアミン (2.0 ml) から、3- (2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (3.19 g) を合成した。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 (6 H, d, J=6.97 Hz), 3.60 - 3.98 (1 H, m), 7.52 - 7.64 (3 H, m), 13.13 (1 H, s)

(2) 2-クロロ-5-({[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル

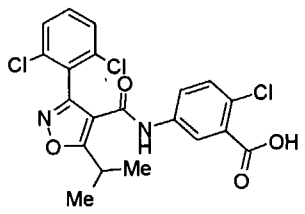


実施例530-(1) で得られた3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-カルボン酸 (0.5 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (0.17 ml) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をN,N-ジメチルアセトアミド (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例15-(2) で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (0.37 g)、トリエチルアミン (0.24 ml) およびN,N-ジメチルアセトアミド (3 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル (9:1－4:1)〕で精製することにより、2-クロロ-5-({[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル (0.22 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40 (6 H, d, J=7.16 Hz), 3.81 - 3.92 (4 H, m), 6.86 (1 H, s), 7.14 - 7.18 (1 H, m), 7.23 - 7.29 (1 H, m), 7.42 - 7.52 (3 H, m), 7.58 (1 H, d, J=2.64 Hz)

実施例531

2-クロロ-5-({[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸

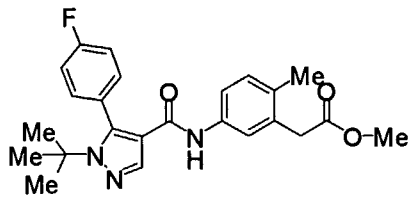


実施例530-(2)で得られた2-クロロ-5-({[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(0.22 g)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、2-クロロ-5-({[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(201.0 mg)を白色粉末として得た。

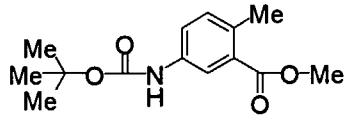
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (6 H, d, J=6.97 Hz), 3.54 - 3.75 (1 H, m), 7.47 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.51 - 7.63 (3 H, m), 7.68 (1 H, dd, J=8.85, 2.64 Hz), 8.02 (1 H, d, J=2.45 Hz), 10.45 (1 H, s), 13.48 (1 H, s)

実施例532

[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]酢酸メチル



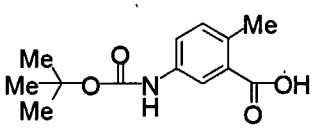
(1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル



実施例11-(2)で得られた5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩(6.00 g)のテトラヒドロフラン(300 ml)溶液にトリエチルアミン(4.6 ml)及び二炭酸ジtert-ブチル(13.7 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1-4:1)〕で精製し、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(7.23 g)を無色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 (9 H, s), 2.53 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 6.44 (1 H, br. s.), 7.16 (1 H, dd, J=8.0, 2.3 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.86 (1 H, d, J=2.3 Hz)

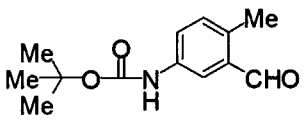
(2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸



実施例532-(1)で得られた5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(7.23 g)のテトラヒドロフラン(100 ml)及びメタノール(300 ml)に1N水酸化ナトリウム水溶液(60.0 ml)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水(500 ml)に溶解し、1N塩酸でpH4にし、析出した結晶をろ取した。5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸(5.82 g)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.42 (3 H, s), 7.15 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.46 (1 H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 7.98 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.39 (1 H, s), 12.76 (1 H, br. s.)

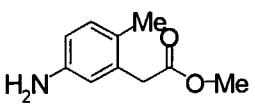
(3) (3-ホルミル-4-メチルフェニル)カルバミン酸tert-ブチル



実施例532-(2)で得られた5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸(5.82 g)のテトラヒドロフラン(300 ml)に、氷冷下で、N-メチルモルホリン(3.6 ml)及びクロロ炭酸エチル(3.1 ml)を加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応液に水素化ほう素ナトリウム(2.64 g)を加え、氷冷下でメタノール(120 ml)を滴下した。氷冷下でさらに3時間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1-4:1)〕で精製し、得られた無色固体をジクロロメタン(200 ml)に溶解し、トリエチルアミン(10 ml)を加え、さらに、三酸化硫黄-ピリジン錯体(9.20 g)のジメチルスルホキシド(150 ml)溶液を滴下した。反応液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)-酢酸エチル〕で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:2)で再結晶し、(3-ホルミル-4-メチルフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.46 g)を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.54 (3 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.97 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.52 (1 H, s), 10.19 (1 H, s)

(4) (5-アミノ-2-メチルフェニル)酢酸メチル

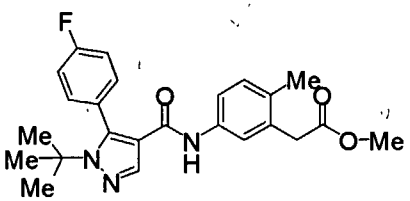


実施例532-(3)で得られた(3-ホルミル-4-メチルフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.46 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に、メチル メチルスルフィニルメチルスルフィド(1.81 ml)及び40%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド-メタノール溶液(1.81 ml)を加え、3時間加熱還

流した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（4:1）－酢酸エチル〕で精製し、得られた淡黄色液体（496.8 mg）を塩酸－メタノール溶液（東京化成）（30 ml）に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）及び炭酸カリウム（20 g）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（9:1）－酢酸エチル〕で精製し、(5-アミノ-2-メチルフェニル)酢酸メチル（274.1 mg）を淡黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.19 (3 H, s), 3.53 (2 H, br. s.), 3.54 (2 H, s), 3.68 (3 H, s), 6.54 (1 H, dd, J=7.9, 2.4 Hz), 6.57 (1 H, d, J=2.4 Hz), 6.95 (1 H, d, J=7.9 Hz)

(5) [5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]酢酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（401.0 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.050ml）のテトラヒドロフラン（20 ml）にオキザリルクロリド（1.35 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に、実施例532-(4)で得られた(5-アミノ-2-メチルフェニル)酢酸メチル（274.1 mg）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液及びトリエチルアミン（1.50 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩

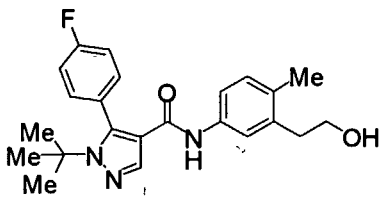
酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（1:4－4:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]酢酸メチル（517.6 mg）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.20 (3 H, s), 3.55 (2 H, s), 3.67 (3 H, s), 6.62 (1 H, s), 6.85 (1 H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 7.01 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.11 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.27 - 7.35 (2 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.8, 5.2 Hz), 8.05 (1 H, s)

融点：167.6-167.7℃

実施例533

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



水素化アルミニウムリチウム（310 mg）のテトラヒドロフラン（20ml）懸濁液に氷冷下で、実施例532-(5)で得られた[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルフェニル]酢酸メチル（564.5 mg）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え、過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解後、ろ過し、残渣を酢酸エチル（50 ml）で洗浄した。ろ液と洗浄液をあわせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－メタノール－n-ヘキサン（10:1:30）で再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロ

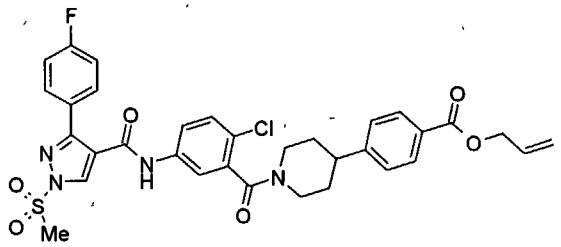
フェニル)-N-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (505.5 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 (1 H, t, J=5.8 Hz), 1.47 (9 H, s), 2.23 (3 H, s), 2.80 (2 H, t, J=6.8 Hz), 3.80 (2 H, dt, J=5.8, 6.8 Hz), 6.60 (1 H, s), 6.80 (1 H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 6.99 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.06 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.28 - 7.36 (2 H, m), 7.48 (2 H, dd, J=8.9, 5.3 Hz), 8.06 (1 H, s)

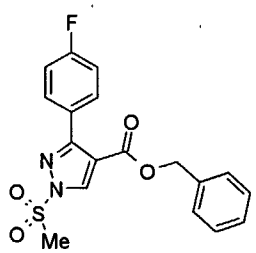
融点: 167.1-167.2℃

実施例 534

4-{1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸アリル



(1) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル

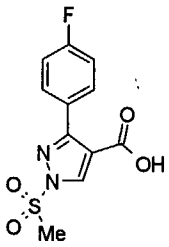


実施例 283-(1) で得られた 5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル (1.0 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (162 mg) を加えた。室温で 30 分撹拌した後、メタンスルホニルクロリド (276 μl) を加えた。室温で2時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和

食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（1.0 g）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.53 - 3.57 (3 H, m), 5.38 (2 H, s), 7.17 - 7.27 (2 H, m), 7.37 (1 H, s), 7.43 - 7.52 (4 H, m), 7.88 - 7.97 (2 H, m), 8.71 - 8.75 (1 H, m)

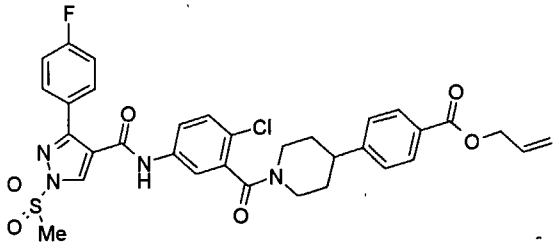
(2) 3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例534-(1)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸ベンジル（983.0 mg）をテトラヒドロフラン（40 ml）に溶解させ、窒素雰囲気下で10% Pd-C（200 mg）を加えた。水素ガスを導入後、室温で1時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶し、3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（736.0 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.72 (3 H, s), 7.27 - 7.35 (2 H, m), 7.84 (2 H, ddd, J=12.06, 5.27, 3.01 Hz), 8.68 (1 H, s), 13.05 (1 H, s)

(3) 4-{1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸アリル

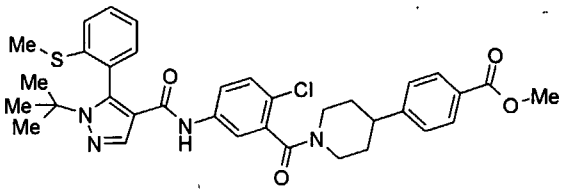


実施例534-(2)で得られた3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(152.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.06 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例235-(2)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸アリル塩酸塩(280.0 mg)、トリエチルアミン(0.23 ml)およびTHF(3 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で2時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ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:n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸アリル(69.3 mg)を白色結晶として得た。

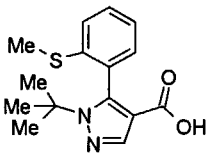
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 - 1.85 (3 H, m), 1.87 - 1.95 (1 H, m), 2.79 - 3.07 (2 H, m), 3.04 - 3.52 (2 H, m), 3.72 (3 H, s), 4.68 (1 H, d, J=12.43 Hz), 4.79 (2 H, d, J=5.27 Hz), 5.15 - 5.47 (2 H, m), 5.97 - 6.10 (1 H, m), 6.93 - 7.37 (2 H, m), 7.41 (2 H, dd, J=8.38, 2.17 Hz), 7.48 - 7.56 (1 H, m), 7.58 - 7.88 (4 H, m), 7.93 (2 H, dd, J=8.10, 5.65 Hz), 9.01 (1 H, d, J=1.88 Hz), 10.55 (1 H, d, J=2.64 Hz)

実施例535

4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



(1) 1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

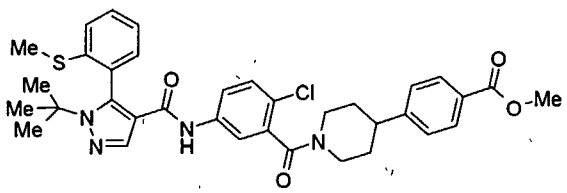


2-(メチルチオ)安息香酸 (0.79 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、N,N-ジメチルホルムアミド (20 μl) およびオキザリルクロリド (410 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し2-(メチルチオ)安息香酸クロリドを得た。マロン酸エチルカリウム (1.50 g) のアセトニトリル (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.1 ml) および塩化マグネシウム (0.95 g) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に得られた2-(メチルチオ)安息香酸クロリドのアセトニトリル溶液 (10 ml) およびトリエチルアミン (0.11 ml) を加え、80℃で18時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、得られ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－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、得られた褐色油状物をトルエン (5 ml) に溶解させた。N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (220 μl) を加え、窒素雰囲気下で18時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (5 ml) に溶解し、メチルヒドラジン (80 μl) を加えた。90℃で18時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出

し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製した。得られた黄色油状物をメタノール（5 ml）およびテトラヒドロフラン（5 ml）に溶解させた。2N 水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、室温で 18 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（126.7 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.40 (3 H, s), 3.51 (3 H, s), 7.21 - 7.31 (2 H, m), 7.38 - 7.43 (1 H, m), 7.43 - 7.52 (1 H, m), 7.88 (1 H, s), 11.98 (1 H, s)

(2) 4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



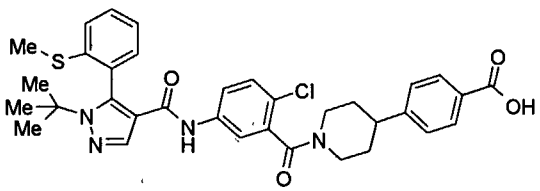
実施例 535-(1) で得られた 1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（126.7 mg）を THF（3 ml）に溶解させ、DMF（10 μl）およびオキザリルクロリド（0.05 ml）を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣を THF（5 ml）に溶解した。この溶液に実施例 196-(4) で得られた 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩（117.3 mg)、およびトリエチルアミン（0.09 ml）を氷冷下で加えた。反応液を室温で 2 時間撹拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した後、硫

酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製後、酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (55.3 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.79 - 1.93 (3 H, m), 1.99 - 2.18 (1 H, m), 2.49 - 2.56 (3 H, m), 2.79 - 3.06 (2 H, m), 3.06 - 3.36 (1 H, m), 3.51 - 3.69 (1 H, m), 3.70 - 3.78 (3 H, m), 3.99 (3 H, d, J=4.33 Hz), 4.94 - 5.05 (1 H, m), 6.91 - 7.55 (9 H, m), 7.62 - 7.73 (1 H, m), 8.04 - 8.11 (2 H, m), 8.20 (1 H, s)

実施例536

4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



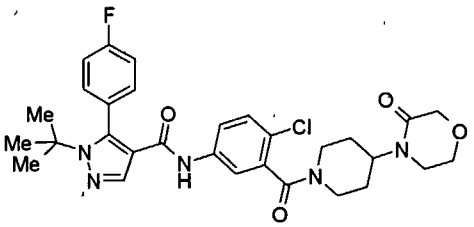
実施例535-(2) で得られた4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (50.0 mg) のメタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-(1-{5-[({1-tert-ブチル-5-[2-(メチルチオ)フェニル]-1H-ピラゾ

ール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸 (29.1 mg) を白色粉末として得た。

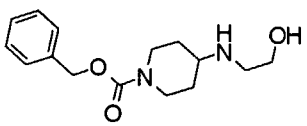
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 - 1.80 (3 H, m), 1.89 (1 H, d, J=10.36 Hz), 2.34 - 2.45 (3 H, m), 2.75 - 2.98 (2 H, m), 3.12 - 3.25 (2 H, m), 3.54 (3 H, s), 4.65 (1 H, d, J=12.62 Hz), 7.20 - 7.29 (2 H, m), 7.29 - 7.55 (5 H, m), 7.56 - 7.70 (1 H, m), 7.73 (1 H, dt, J=5.09, 2.54 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.10 Hz), 8.21 (1 H, s), 9.95 (1 H, d, J=5.65 Hz)

実施例 537

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸ベンジル

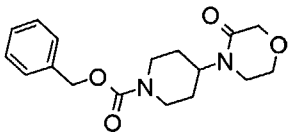


4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 ベンジル (7.00 g)、2-アミノエタノール (2.80 g) 及び酢酸 (2.70 g) の 1,2-ジクロロエタン (150 ml) 及びメタノール (10 ml) 溶液を室温で3時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (12.70 g) を加え室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え水層の pH を 12 程度に調節した後、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して 4-

(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸ベンジル (9.0g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.2 - 1.3 (2H, m), 1.9 - 2.0 (4H, m), 2.6 - 2.7 (1H, m), 2.8 - 2.9 (4H, m), 3.6 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.1 (2H, br. s.), 5.1 (2H, s), 7.3 - 7.4 (5H, m)

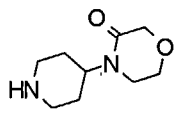
(2) 4-(3-オキソモルホリン-4-イル)-1-ピペリジンカルボン酸ベンジル



実施例537-(1) で得られた4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸ベンジル (7.5 g)およびトリエチルアミン (4.1 ml) をテトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、0℃に冷却しながら塩化クロロアセチル (2.2 ml) を滴下して0℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を5%クエン酸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し、溶媒を減圧留去した。残留物をジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、0℃に冷却した後、水素化ナトリウム (60%油性; 1.2 g) を反応混合物に加えて0℃で1時間、室温で1時間、80℃で15時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えて、1N塩酸で酸性にした後、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し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(2:1－0:1)〕で精製して、4-(3-オキソモルホリン-4-イル)-1-ピペリジンカルボン酸ベンジル (3.8 g) を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.6 - 1.7 (4H, m), 2.9 - 2.9 (2H, m), 3.2 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.9 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.2 (2H, s), 4.3 (2H, br. s.), 4.6 - 4.7 (1H, m), 5.1 (2H, s), 7.3 - 7.4 (5H, m)

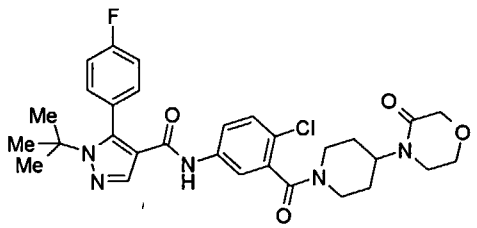
(3) 4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン-3-オン



実施例537-(2)で得られた4-(3-オキソモルホリン-4-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 ベンジル(3.8 g)をエタノール(50 ml)に溶解し、10%Pd/C(50%水含有;0.38 g)を加えて水素雰囲気下室温で15時間撹拌した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧留去して、4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン-3-オン(2.2 g)を淡黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.5 - 1.7 (5H, m), 2.8 (2H, dt, J = 3.0, 11.3 Hz), 3.1 - 3.2 (2H, m), 3.3 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.9 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.2 (2H, s), 4.5 - 4.6 (1H, m)

(4) 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



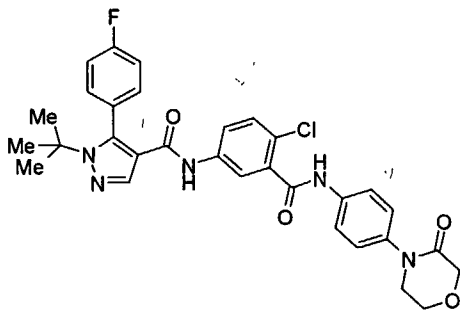
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(200.0 mg)、実施例537-(3)で得られた4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン-3-オン(89.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(110.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(138.0mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (161.5 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 - 1.47 (9 H, m), 1.47 - 1.83 (4 H, m), 2.72 - 2.86 (1 H, m), 2.94 - 3.16 (1 H, m), 3.15 - 3.30 (2 H, m), 3.37 - 3.50 (1 H, m), 3.79 - 3.91 (2 H, m), 4.07 - 4.18 (2 H, m), 4.63 - 4.77 (1 H, m), 4.86 (1 H, d, J=11.49 Hz), 6.59 - 7.06 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 7.20 - 7.31 (3 H, m), 7.43 (2 H, dt, J=8.85, 4.99 Hz), 8.01 (1 H, d, J=1.32 Hz)

実施例538

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



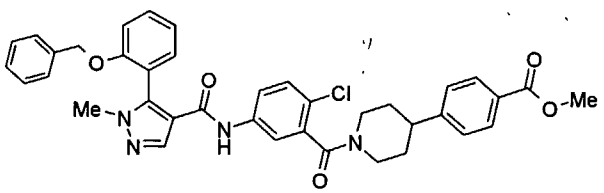
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (200.0 mg)、Mederski, W. W. K. R. et al., Bioorg. Med. Chem. 2004, 14, 5817 に記載の方法で合成した4-(4-アミノフェニル)モルホリン-3-オン (92.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (110.0 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)

カルボジイミド塩酸塩（138.0mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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：酢酸エチル〕で精製し、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（105.2 mg）を白色結晶として得た。

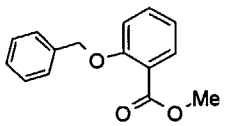
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 3.71 (2 H, dd, J=5.84, 4.33 Hz), 3.97 (2 H, dd, J=6.03, 3.96 Hz), 4.19 (2 H, s), 7.22 - 7.30 (2 H, m), 7.33 - 7.46 (5 H, m), 7.70 (2 H, d, J=9.04 Hz), 7.70 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.80 (1 H, d, J=2.64 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.94 (1 H, s), 10.55 (1 H, s)

実施例 539

4-(1-{5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



(1) 2-(ベンジルオキシ)安息香酸メチル

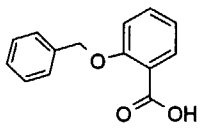


サリチル酸メチル（15.00 g)、ベンジルブロマイド（13.0 ml)、炭酸カリウム（16.40 g）およびアセトニトリル（100 ml）の混合物を室温で18時間撹拌

した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状の2-(ベンジルオキシ)安息香酸メチル（27.50 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91 (3 H, s), 5.20 (2 H, s), 7.01 (2 H, t, J=8.48 Hz), 7.28 - 7.55 (6 H, m), 7.83 (1 H, dd, J=7.63, 1.79 Hz)

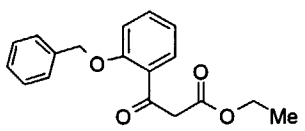
(2) 2-(ベンジルオキシ)安息香酸



実施例539-(1)で得られた2-(ベンジルオキシ)安息香酸メチル（27.00 g）のメタノール（100 ml）及びテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して、油状の2-(ベンジルオキシ)安息香酸（23.80 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.23 (2 H, s), 7.04 - 7.12 (2 H, m), 7.27 - 7.39 (5 H, m), 7.49 (1 H, ddd, J=8.34, 7.39, 1.79 Hz), 8.11 - 8.16 (1 H, m)

(3) 3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル

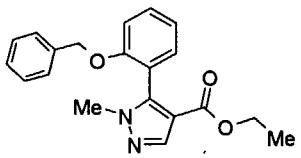


実施例539-(2)で得られた2-(ベンジルオキシ)安息香酸（23.00 g)、CDI (17.80 g)、およびTHF（150 ml）の混合物を室温で1時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム（20.40 g）および塩化マグネシウム（11.40 g）を加え、加熱還流下で18時間撹拌した。0℃まで冷却後、6N塩酸（20 ml）を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム

で乾燥し、得られ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－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製することにより、油状の3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル（26.60 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.32 (3 H, t, J=7.06 Hz), 4.09 - 4.14 (2 H, m), 4.19 - 4.27 (2 H, m), 5.30 - 5.35 (2 H, m), 7.11 - 7.20 (2 H, m), 7.48 - 7.63 (6 H, m), 8.00 (1 H, dd, J=7.72, 1.88 Hz)

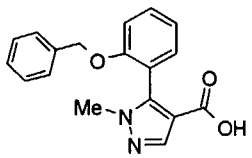
(4) 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例539-(3)で得られた3-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル（15.50 g）とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(7.6 ml)のトルエン（100 ml）溶液を窒素雰囲気下で5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール（100 ml）に溶解し、メチルヒドラジン（2.8 ml）を加えた。90℃で18時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製することにより、5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（8.10 g）を無色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 (3 H, t, J=7.16 Hz), 3.54 (3 H, s), 3.87 - 4.11 (2 H, m), 4.95 (2 H, d, J=1.70 Hz), 6.89 - 7.00 (2 H, m), 7.05 - 7.11 (2 H, m), 7.12 - 7.22 (4 H, m), 7.25 - 7.35 (1 H, m), 7.87 - 7.90 (1 H, m)

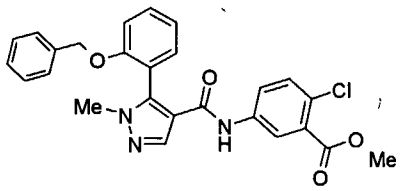
(5) 5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例539-(4)で得られた5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(1.00 g)のメタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、室温で18時間撹拌後、50℃で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.68 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.55 (3 H, s), 4.86 - 5.35 (2 H, m), 7.06 (1 H, td, J=7.44, 0.94 Hz), 7.22 - 7.36 (7 H, m), 7.47 (1 H, ddd, J=8.34, 7.39, 1.79 Hz), 7.85 (1 H, s), 12.00 (1 H, s)

(6) 5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸メチル

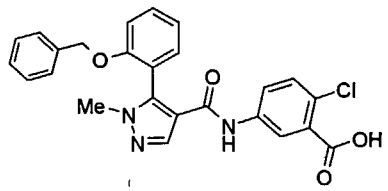


実施例539-(5)で得られた5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.52 g)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.18 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(0.38 g)、トリエチルアミン(0.71 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌後、60℃で18時間攪拌した。反応液を濃縮後、残

渣をクロロホルム（10 ml）に溶解し、ブロモ(トリピロリジン-1-イル)ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート（1.60 g）およびジイソプロピルエチルアミン（1.2 ml）を加えて室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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－酢酸エチル(9:1－3:2)〕で精製した後、酢酸エチルで再結晶することにより、5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸メチル（0.33 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.69 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 5.14 (2 H, s), 7.13 - 7.25 (10 H, m), 7.36 (1 H, dd, J=7.44, 1.79 Hz), 7.55 - 7.62 (2 H, m), 8.12 (1 H, s)

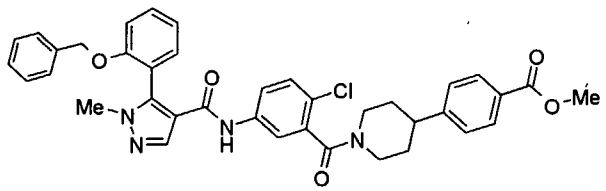
(7) 5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸



実施例539-(6)で得られた5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸メチル（0.33 g）のメタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸（0.21 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.59 (3 H, s), 5.09 (2 H, s), 7.07 (1 H, t, J=7.35 Hz), 7.21 - 7.34 (7 H, m), 7.40 - 7.50 (2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.67, 2.64 Hz), 8.11 - 8.17 (2 H, m), 9.95 (1 H, s), 13.36 (1 H, s)

(8) 4-(1-{5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



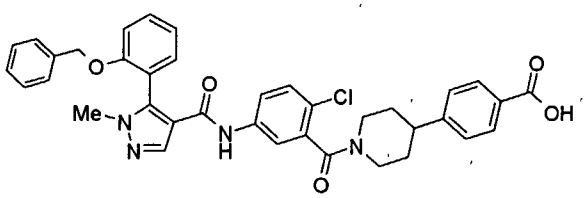
実施例539-(7)で得られた5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロ安息香酸(208.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(99.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(92.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(130.0mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-(1-{5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(228.1 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 - 1.85 (3 H, m), 1.89 - 2.13 (1 H, m), 2.76 - 2.91 (2 H, m), 2.98 - 3.27 (1 H, m), 3.41 - 3.58 (1 H, m), 3.67 (3 H, s), 3.91 (3 H, d, J=4.33 Hz), 4.86 - 4.98 (1 H, m), 5.13 (2

H, s), 6.81 - 7.45 (14 H, m), 7.48 - 7.61 (1 H, m), 7.99 (2 H, t, J=8.76 Hz), 8.12 (1 H, s)

実施例 540

4-(1-{5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸

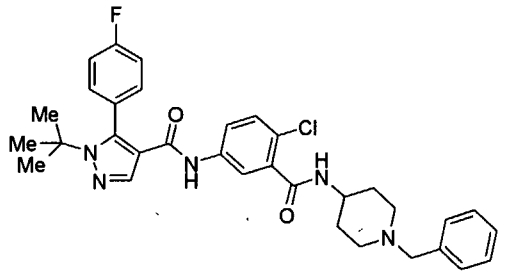


実施例 539-(8) で得られた 4-(1-{5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (207.0 mg) のメタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルム-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-(1-{5-[({5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]-2-クロロベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸 (180.3 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.71 - 1.87 (3 H, m), 1.88 - 2.09 (1 H, m), 2.72 - 2.96 (2 H, m), 2.96 - 3.29 (1 H, m), 3.46 - 3.59 (1 H, m), 3.67 (3 H, s), 4.93 (1 H, t, J=11.68 Hz), 5.13 (2 H, s), 6.78 - 7.04 (1 H, m), 7.16 - 7.28 (11 H, m), 7.30 - 7.34 (2 H, m), 7.45 - 7.64 (1 H, m), 8.05 (2 H, t, J=7.63 Hz), 8.12 (1 H, d, J=1.32 Hz)

実施例 541

N-(3-{[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]カルボニル}-4-クロロフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

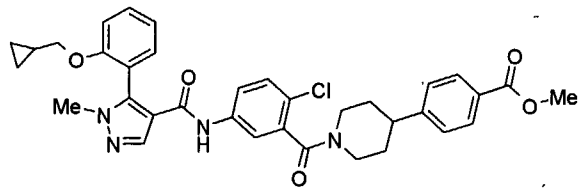


実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（200.0 mg）、1-ベンジルピペリジン-4-アミン（91.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（110.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（138.0mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、N-(3-{[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]カルボニル}-4-クロロフェニル)-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（115.6 mg）を白色結晶として得た。

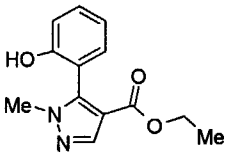
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.51 - 1.62 (2 H, m), 1.96 - 2.06 (2 H, m), 2.12 - 2.24 (2 H, m), 2.82 (2 H, d, J=11.87 Hz), 3.51 (2 H, s), 3.93 - 4.06 (1 H, m), 6.08 (1 H, d, J=8.29 Hz), 6.85 (1 H, s), 7.23 - 7.37 (10 H, m), 7.42 - 7.51 (2 H, m), 8.03 (1 H, s)

実施例542

4-(1-{2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



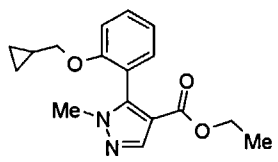
(1) 5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（1.00 g）のテトラヒドロフラン（100 ml）懸濁液に、実施例539-(4)で得られた5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（7.10 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（4.50 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 (3 H, t, J=7.16 Hz), 3.74 (3 H, s), 4.25 (2 H, q, J=7.16 Hz), 6.73 (1 H, s), 7.03 - 7.18 (3 H, m), 7.40 (1 H, td, J=7.72, 1.70 Hz), 8.00 (1 H, s)

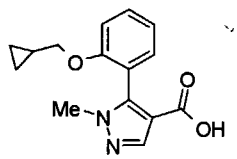
(2) 5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例542-(1)で得られた5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.30 g）のアセトニトリル（5 ml）溶液に、炭酸カリウム（0.19 g）および(ブロモメチル)シクロプロパン（0.14 ml）を加え、70℃で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、油状の5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.23 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.17 - 0.26 (2 H, m), 0.46 - 0.56 (2 H, m), 1.04 - 1.13 (1 H, m), 1.16 (3 H, t, J=7.06 Hz), 3.70 (3 H, s), 3.79 (2 H, d, J=6.59 Hz), 4.08 - 4.19 (2 H, m), 6.97 (1 H, d, J=8.29 Hz), 7.04 (1 H, td, J=7.49, 1.04 Hz), 7.24 - 7.28 (1 H, m), 7.38 - 7.45 (1 H, m), 7.99 (1 H, s)

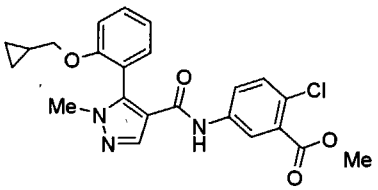
(3) 5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例542-(2)で得られた5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（0.23 g）のエタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（4 ml）を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.18 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.18 - 0.27 (2 H, m), 0.42 - 0.52 (2 H, m), 1.03 - 1.17 (1 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.77 - 3.91 (2 H, m), 7.02 (1 H, td, J=7.49, 0.85 Hz), 7.12 (1 H, d, J=7.72 Hz), 7.25 (1 H, dd, J=7.54, 1.70 Hz), 7.43 (1 H, ddd, J=8.34, 7.39, 1.79 Hz), 7.86 (1 H, s), 11.97 (1 H, s)

(4) 2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]安息香酸メチル

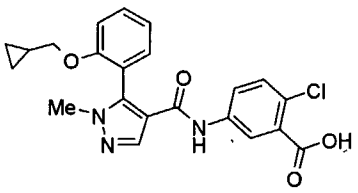


実施例542-(3)で得られた5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.18 g) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF (10 μl) およびオキザリルクロリド (0.06 ml) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (3 ml) に溶解した。この溶液を実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩 (0.15 g)、トリエチルアミン (0.19 ml) およびTHF (2 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]安息香酸メチル (0.25 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.17 - 0.28 (2 H, m), 0.46 - 0.56 (2 H, m), 1.05 - 1.17 (1 H, m), 3.72 (3 H, s), 3.80 - 3.95 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 7.13 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.19 (1 H, td, J=7.44, 0.94 Hz), 7.28

- 7.38 (4 H, m), 7.56 - 7.63 (1 H, m), 7.66 (1 H, d, J=2.45 Hz), 8.12 (1 H, s)

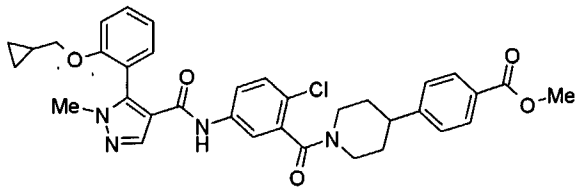
(5) 2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]安息香酸



実施例542-(4)で得られた2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]安息香酸メチル(0.25 g)のメタノール(3 ml)及びテトラヒドロフラン(3 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(3 ml)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]安息香酸(0.23 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.12 - 0.25 (2 H, m), 0.43 (2 H, d, J=7.16 Hz), 0.99 - 1.12 (1 H, m), 3.63 (3 H, s), 3.74 - 3.90 (2 H, m), 6.99 - 7.07 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, J=8.10 Hz), 7.30 (1 H, dd, J=7.44, 1.79 Hz), 7.39 - 7.47 (2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.67, 2.64 Hz), 8.13 (1 H, d, J=2.64 Hz), 8.15 (1 H, s), 9.96 (1 H, s), 13.37 (1 H, s)

(6) 4-(1-{2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル

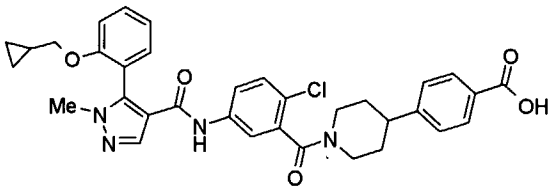


実施例542-(5)で得られた2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]安息香酸(0.23 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(117.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(113.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(142.0mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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:ヘキサン一酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製した後、酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-(1-{2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(285.3 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.16 - 0.24 (2 H, m), 0.48 - 0.57 (2 H, m), 1.03 - 1.20 (1 H, m), 1.71 - 1.85 (3 H, m), 1.94 - 2.05 (1 H, m), 2.72 - 2.94 (2 H, m), 2.98 - 3.28 (1 H, m), 3.43 - 3.60 (1 H, m), 3.71 (3 H, s), 3.81 - 3.93 (5 H, m), 4.82 - 5.01 (1 H, m), 6.87 - 7.48 (9 H, m), 7.50 - 7.62 (1 H, m), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 8.12 (1 H, s)

実施例543

4-(1-{2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸

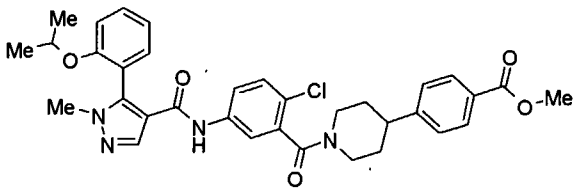


実施例542-(6)で得られた4-(1-{2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(235.1 mg)のメタノール(2 ml)及びテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-(1-{2-クロロ-5-[({5-[2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}カルボニル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-イル)安息香酸(212.7 mg)を得た。

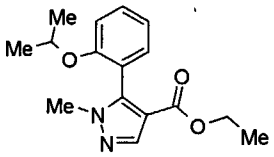
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.18 (2 H, s), 0.34 - 0.47 (2 H, m), 0.99 - 1.10 (1 H, m), 1.34 - 1.83 (3 H, m), 1.82 - 1.97 (1 H, m), 2.77 - 2.99 (2 H, m), 3.05 - 3.25 (2 H, m), 3.63 (3 H, s), 3.70 - 3.91 (2 H, m), 4.65 (1 H, d, J=12.81 Hz), 6.99 - 7.13 (2 H, m), 7.26 - 7.49 (5 H, m), 7.55 - 7.83 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=7.72 Hz), 8.14 (1 H, s), 9.93 (1 H, d, J=4.33 Hz), 12.80 (1 H, s)

実施例544

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



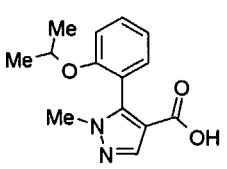
(1) 5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル



実施例542-(1)で得られた5-(2-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.40 g)のアセトニトリル(5 ml)溶液に、炭酸カリウム(0.25 g)および2-ヨードプロパン(0.20 ml)を加え、50℃で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、油状の5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.24 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 (3 H, t, J=7.16 Hz), 1.12 (3 H, d, J=6.22 Hz), 1.25 (3 H, d, J=6.03 Hz), 3.67 (3 H, s), 4.07 - 4.18 (2 H, m), 4.45 (1 H, dt, J=12.10, 6.10 Hz), 6.97 - 7.06 (2 H, m), 7.23 - 7.27 (1 H, m), 7.37 - 7.45 (1 H, m), 7.98 (1 H, s)

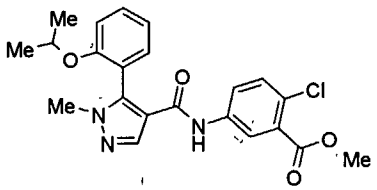
(2) 5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例544-(1)で得られた5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(0.24 g)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)を加え、50℃で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.21 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (3 H, d, J=6.03 Hz), 1.20 (3 H, d, J=6.03 Hz), 3.55 (3 H, s), 4.48 - 4.64 (1 H, m), 7.01 (1 H, td, J=7.44, 0.94 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.10 Hz), 7.24 (1 H, dd, J=7.54, 1.70 Hz), 7.39 - 7.50 (1 H, m), 7.85 (1 H, s)

(3) 2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル

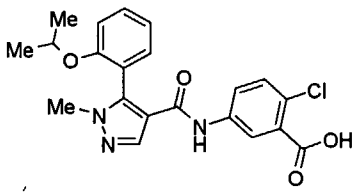


実施例544-(2)で得られた5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.21 g)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(0.14 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(0.26 g)、トリエチルアミン(0.33 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶

することにより、2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル (0.26 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.18 (3 H, d, J=6.03 Hz), 1.26 (3 H, d, J=6.03 Hz), 3.69 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.58 (1 H, dt, J=12.15, 5.98 Hz), 7.14 - 7.21 (2 H, m), 7.28 - 7.36 (3 H, m), 7.44 (1 H, s), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 7.68 (1 H, d, J=2.07 Hz), 8.11 (1 H, s)

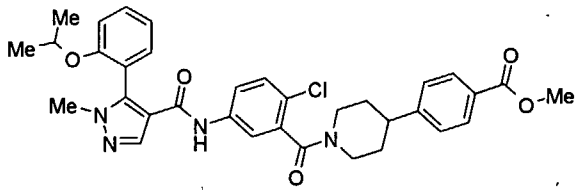
(4) 2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸



実施例544-(3) で得られた2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル (0.26 g) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸 (0.20 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 (3 H, d, J=6.03 Hz), 1.14 - 1.25 (3 H, m), 3.60 (3 H, s), 4.55 (1 H, dt, J=12.06, 6.03 Hz), 7.02 (1 H, td, J=7.49, 0.85 Hz), 7.13 (1 H, d, J=8.10 Hz), 7.30 (1 H, dd, J=7.54, 1.70 Hz), 7.39 - 7.47 (2 H, m), 7.78 (1 H, dd, J=8.85, 2.64 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.13 (1 H, d, J=2.64 Hz), 9.96 (1 H, s), 13.37 (1 H, s)

(5) 4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

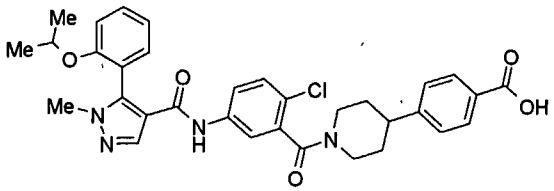


実施例544-(4)で得られた2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(197.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(105.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(110.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(138.0mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(211.6 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 - 1.21 (3 H, m), 1.22 - 1.31 (3 H, m), 1.41 - 1.88 (3 H, m), 1.90 - 2.11 (1 H, m), 2.69 - 2.99 (2 H, m), 2.99 - 3.30 (1 H, m), 3.48 - 3.62 (1 H, m), 3.68 (3 H, s), 3.91 (3 H, d, J=4.14 Hz), 4.50 - 4.63 (1 H, m), 4.86 - 4.97 (1 H, m), 6.80 - 7.68 (10 H, m), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 8.11 (1 H, s)

実施例545

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

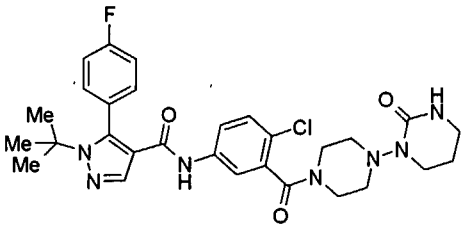


実施例544-(5)で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（178.8 mg）のメタノール（3 ml）及びテトラヒドロフラン（3 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンージイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-(2-イソプロポキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（53.2 mg）を得た。

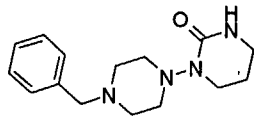
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.10 (3 H, m), 1.13 - 1.23 (3 H, m), 1.32 - 1.84 (3 H, m), 1.83 - 1.98 (1 H, m), 2.67 - 3.00 (2 H, m), 3.02 - 3.27 (2 H, m), 3.60 (3 H, s), 4.49 - 4.60 (1 H, m), 4.65 (1 H, d, J=11.49 Hz), 6.98 - 7.05 (1 H, m), 7.06 - 7.19 (1 H, m), 7.22 - 7.50 (5 H, m), 7.56 - 7.69 (1 H, m), 7.71 - 7.81 (1 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.10 Hz), 8.07 - 8.13 (1 H, m), 9.89 - 9.97 (1 H, m), 12.83 (1 H, s)

実施例546

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



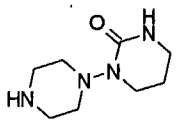
(1) 1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン



4-ベンジルピペラジン-1-アミン (4.60 g) と tert-ブチル (3-オキソプロピル)カルバマート (4.17 g) のメタノール溶液 (60 ml) を 3 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノール (60 ml) に溶解した後、酢酸 (4.1 ml) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.20 g) を加えて室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮した後、1 N 水酸化ナトリウムおよび炭酸カリウムでアルカリ性にしてからジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (100 ml) を 0℃でゆっくり加えて室温で 5 時間かき混ぜた。析出物をろ取し、乾燥した後アセトニトリル (200 ml) にけん濁した。DBU (14.60 g) および CDI (7.80 g) を加えて、15 時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製し、ジエチルエーテルから再結晶して 1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (3.1 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.92-1.98 (2H, m), 2.55 (4 H, br), 3.10-3.20 (6 H, m), 3.40 (2 H, t, J = 6.1), 3.52 (2H, s), 4.48 (1H, br), 7.22-7.34 (5H, m)

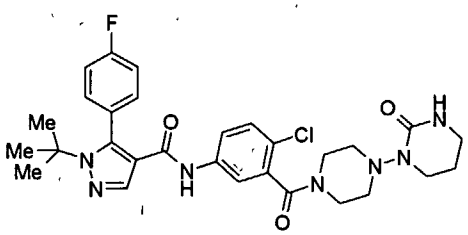
(2) 1-(ピペラジン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン



実施例546-(1)で得られた1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(4.60 g)と20%Pd(OH)$_2$/C(50%水含有;0.20 g)のメタノール溶液(50 ml)を水素雰囲気下で15時間かき混ぜ、反応液を濾過した。得られた濾液を濃縮して、1-(ピペラジン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(3.45 g)を無色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65 (2H, br), 1.91-1.99 (2H, m), 2.92-3.22 (9H, m), 3.41 (2H, t, J = 5.8), 4.51 (1H, br)

(3) 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



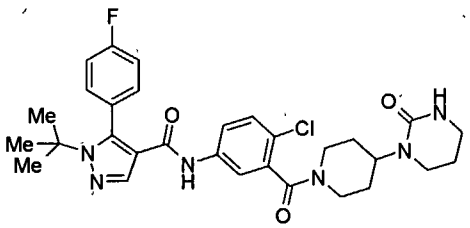
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(200.0 mg)、実施例546-(2)で得られた1-(ピペラジン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(89.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(110.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(138.0mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣

を酢酸エチルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (234.3 mg) を白色結晶として得た。

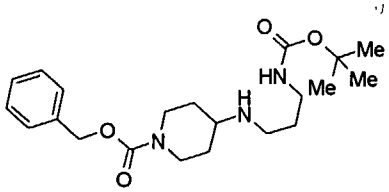
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.70 - 1.86 (2 H, m), 2.94 - 3.03 (2 H, m), 3.04 - 3.19 (2 H, m), 3.22 - 3.54 (8 H, m), 6.20 (1 H, s), 7.18 - 7.33 (2 H, m), 7.34 - 7.45 (3 H, m), 7.50 - 7.72 (2 H, m), 8.12 (1 H, s), 9.90 (1 H, s)

実施例547

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



(1) 4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

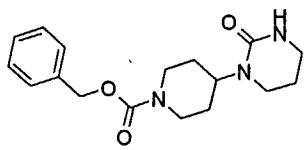


4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (10.40 g)、(3-アミノプロピル)カルバミン酸 tert-ブチル (7.80 g) および酢酸 (2.60 g) のジクロロエタン溶液 (600 ml) に氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (19.00 g) を加えて、室温下15 時間かき混ぜた。反応液を1N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後に、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピ

ル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (19.0 g)を黄色油状物として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25-1.33 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.59-1.68 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.69 (2H, t, J = 6.6), 2.87-2.95 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 4.07-4.10 (2H, m), 5.09 (1H, br), 5.12 (2H, s), 7.30-7.36 (5H, m)

(2) 4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル



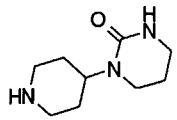
実施例547-(1) で得られた4-({3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (9.50 g) の酢酸エチル溶液 (10 ml) に4N塩化水素/酢酸エチル (20 ml) を氷冷下で加えた。反応液を室温下5 時間かき混ぜたのち、沈殿を濾取して4-[(3-アミノプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル二塩酸塩 (8.0 g) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.46-1.57 (2H, m), 1.96-2.07 (4H, m), 2.91-3.21 (8H, m), 4.08-4.10 (2H, m), 5.09 (1H, s), 7.32-7.41 (5H, m), 8.09 (2H, br), 9.33 (2H, br)

得られた4-[(3-アミノプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル二塩酸塩 (7.85 g)、CDI (4.19 g) およびDBU (3.28 g) のアセトニトリル溶液 (150 ml) を15 時間還流した後、反応液を濃縮した。残留物を水とジクロロメタンで希釈し、有機層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残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〕により精製し、4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (5.95 g) を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54-1.71 (4H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.13 (2H, t, J = 5.6), 3.24-3.29 (2H, m), 4.28 (2H, br), 4.45-4.56 (1H, m), 4.71 (1H, br), 5.12 (2H, s), 7.31-7.37 (5H, m)

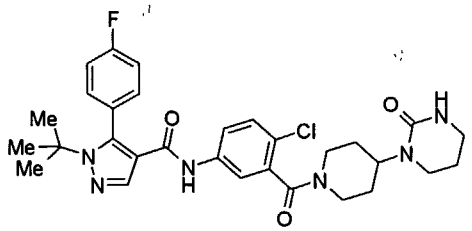
(3) 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン



実施例547-(2)で得られた4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.54 g) と20%$Pd(OH)_2/C$ (50%水含有; 0.20 g) のメタノール溶液 (50 ml) を水素雰囲気下で15時間攪拌した後、反応液を濾過した。得られた濾液を濃縮して、1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (0.32 g) を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.71-1.95 (6H, m), 2.58 - 2.88 (4H, m), 3.20-3.40 (6H, m), 4.32-4.40 (1H, m)

(4) 1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



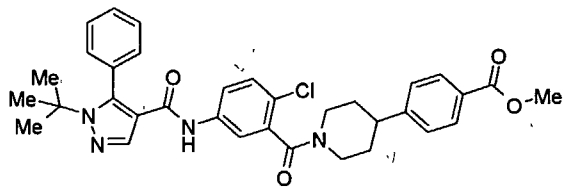
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (200.0 mg)、実施例547-(3)で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン (66.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (110.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (138.0mg) を加え、室温で2時

間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (116.4 mg) を白色結晶として得た。

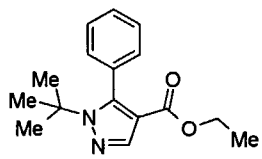
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.35 - 1.46 (10 H, m), 1.51 - 1.65 (3 H, m), 1.67 - 1.79 (2 H, m), 2.69 - 2.84 (1 H, m), 2.99 - 3.13 (5 H, m), 3.23 - 3.33 (1 H, m), 4.27 - 4.41 (1 H, m), 4.57 (1 H, d, J=12.62 Hz), 6.20 (1 H, s), 7.22 - 7.30 (2 H, m), 7.36 - 7.45 (3 H, m), 7.53 - 7.65 (2 H, m), 8.12 (1 H, d, J=0.94 Hz), 9.89 (1 H, d, J=3.20 Hz)

実施例548

4-[1-(5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



(1) 1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

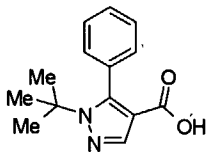


3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル (7.00 g) とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5.4 ml) のトルエン (60 ml) 溶液を窒素雰囲気下で18時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール (60 ml) に溶解し、tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (4.50 g) およびトリエチルアミン

(5.6 ml) を加えた。90℃で5時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られ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－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製することにより1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (7.00 g) を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.04 (3 H, t, J=7.16 Hz), 1.45 (9 H, s), 4.04 (2 H, q, J=7.16 Hz), 7.27 - 7.34 (2 H, m), 7.37 - 7.48 (3 H, m), 7.94 (1 H, s)

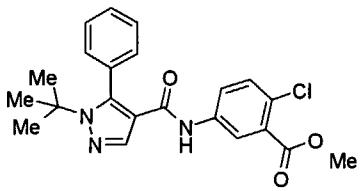
(2) 1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例548-(1) で得られた1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (7.00 g) のメタノール (50 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (4.70 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.33 (9 H, s), 7.31 - 7.37 (2 H, m), 7.39 - 7.47 (3 H, m), 7.85 (1 H, s), 11.86 (1 H, s)

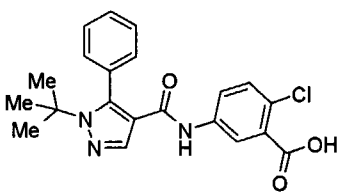
(3) 5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロ安息香酸メチル



実施例548-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.50 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.35 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(0.68 g)、トリエチルアミン(0.86 ml)およびTHF(5 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロ安息香酸メチル(0.72 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.49 (9 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.61 (1 H, s), 7.08 - 7.14 (1 H, m), 7.21 - 7.28 (1 H, m), 7.45 - 7.57 (3 H, m), 7.61 - 7.71 (3 H, m), 8.12 (1 H, s)

(4) 5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロ安息香酸

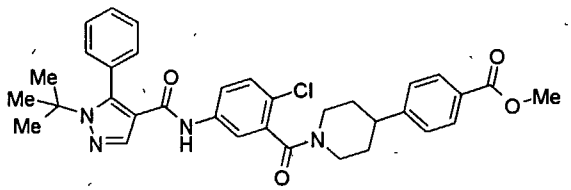


実施例548-(3)で得られた5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロ安息香酸メチル(0.72 g)のメタノ

ール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロ安息香酸（0.58 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 7.35 - 7.47 (6 H, m), 7.69 (1 H, dd, J=8.85, 2.64 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.64 Hz), 8.11 (1 H, s), 9.83 (1 H, s), 13.36 (1 H, s)

(5) 4-[1-(5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



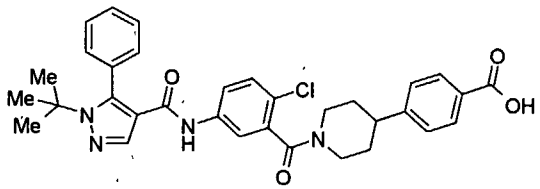
実施例548-(4)で得られた5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロ安息香酸（219.0 mg）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（120.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（127.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（159.0mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製した後、酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶し、4-[1-(5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イ

ル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (203.7 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.71 - 1.83 (3 H, m), 1.91 - 2.08 (1 H, m), 2.77 - 2.91 (2 H, m), 2.98 - 3.26 (1 H, m), 3.45 - 3.57 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=4.90 Hz), 4.82 - 4.99 (1 H, m), 6.62 (1 H, d, J=2.64 Hz), 6.71 - 6.95 (1 H, m), 7.16 - 7.32 (4 H, m), 7.44 - 7.72 (5 H, m), 8.00 (2 H, dd, J=12.34, 8.19 Hz), 8.10 (1 H, s)

実施例549

4-[1-(5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸



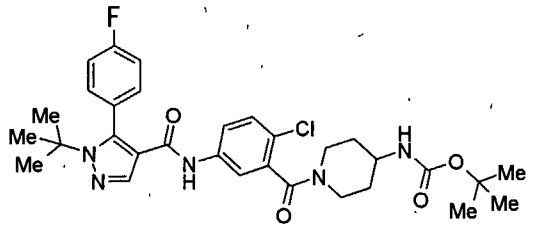
実施例548-(5) で得られた4-[1-(5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (160.0 mg) のメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(5-{[(1-tert-ブチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (133.0 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.41 - 1.82 (3 H, m), 1.84 - 1.95 (1 H, m), 2.80 - 2.96 (2 H, m), 3.04 - 3.27 (2 H, m), 4.64 (1 H, d, J=11.68 Hz), 7.32 - 7.46 (8 H, m), 7.49 - 7.63 (2 H, m), 7.88

(2 H, dd, J=8.19, 1.60 Hz), 8.09 (1 H, d, J=3.20 Hz), 9.80 (1 H, d, J=10.74 Hz), 12.80 (1 H, s)

実施例550

{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}カルボン酸 tert-ブチル

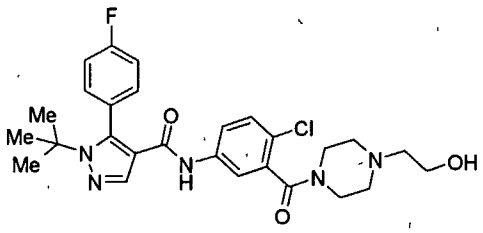


実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (200.0 mg) 、ピペリジン-4-イルカルボン酸 tert-ブチル (96.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (110.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (138.0 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}カルボン酸 tert-ブチル (265.0 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 - 1.50 (20 H, m), 1.80 - 1.96 (1 H, m), 1.96 - 2.13 (1 H, m), 2.92 - 3.01 (2 H, m), 3.23 - 3.51 (1 H, m), 3.52 - 3.82 (1 H, m), 4.33 - 4.55 (1 H, m), 4.55 - 4.68 (1 H, m), 6.58 - 6.81 (1 H, m), 6.79 - 7.08 (1 H, m), 7.19 - 7.34 (4 H, m), 7.43 - 7.53 (2 H, m), 8.05 (1 H, d, J=6.40 Hz)

実施例 551

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

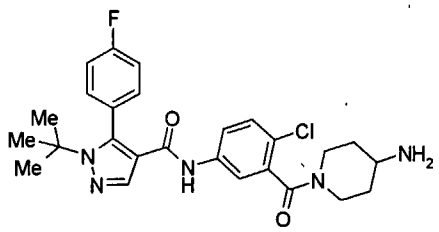


実施例 16 で得られた 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸 (200.0 mg) 、2-(ピペラジン-1-イル)エタノール (62.0 mg)、および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (110.0 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (138.0mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (22.1 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.36 - 2.44 (1 H, m), 2.47 - 2.56 (1 H, m), 2.56 - 2.70 (4 H, m), 3.17 - 3.32 (2 H, m), 3.61 - 3.67 (2 H, m), 3.81 (2 H, t, J=5.09 Hz), 6.78 (1 H, s), 6.98 (1 H, dd, J=8.67, 2.64 Hz), 7.20 - 7.34 (5 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.85, 5.27 Hz), 8.05 (1 H, s)

実施例 552

N-{3-[(4-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-クロロフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

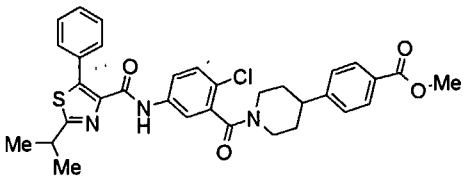


実施例550で得られた{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンジル]ピペリジン-4-イル}カルボン酸 tert-ブチル (150.0 mg) のジクロロエタン (1.0 ml) およびメタノール (1.0 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、40℃で3時間攪拌した。反応液を水にあけ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、N-{3-[(4-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]-4-クロロフェニル}-1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (72.1 mg) を白色結晶として得た。

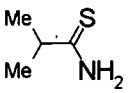
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08 - 1.35 (2 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.71 (1 H, d, J=14.13 Hz), 1.86 (1 H, d, J=12.43 Hz), 2.81 - 3.11 (3 H, m), 3.17 - 3.29 (1 H, m), 4.36 (1 H, d, J=13.19 Hz), 7.22 - 7.31 (2 H, m), 7.35 - 7.46 (3 H, m), 7.52 - 7.66 (2 H, m), 8.10 - 8.16 (1 H, m), 9.91 (1 H, d, J=5.09 Hz)

実施例553

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンジル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



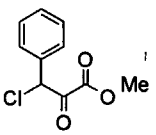
(1) 2-メチルプロパンチオアミド



2-メチルプロパンアミド（10.00 g）のテトラヒドロフラン（200 ml）溶液に、ローソン試薬（25.50 g）を加え、室温で48時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1)〕で精製し、2-メチルプロパンチオアミド（6.60 g）を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.3 (6 H, d, J=6.8 Hz), 2.8 - 3.0 (1 H, m), 6.9 (1 H, br. s.), 7.5 (1 H, br. s.)

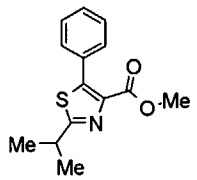
(2) 3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル



ナトリウムメトキシド（1.60 g）をテトラヒドロフラン（30 ml）に懸濁し、ベンズアルデヒド（3.20 g）とジクロロ酢酸メチル（4.30 g）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を－78℃で滴下し、同温で2時間攪拌した。さらに室温で13時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、油状の3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル（5.70 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.84 (3 H, s), 6.16 (1 H, s), 7.35 - 7.44 (5 H, m)

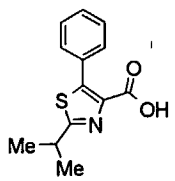
(3) 2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル



実施例553-(2)で得られた3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル(1.0 g)と実施例553-(1)で得られた2-メチルプロパンチオアミド(0.48 g)をエタノール(10 ml)に溶解し、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1-1:1)〕で精製し、2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(1.00 g)を黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.4 (6 H, dd, J=6.9, 1.2 Hz), 3.4 (1 H, dt, J=13.8, 6.9 Hz), 3.8 (3 H, s), 7.4 - 7.5 (5 H, m)

(4) 2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

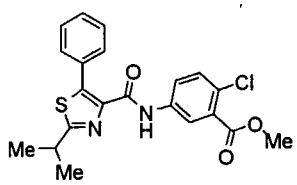


実施例553-(3)で得られた2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(750.0 mg)のメタノール(15 ml)及びテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-n-ヘキサ

ンで再結晶し、2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(660.0 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.4 (6 H, d, J=7.0 Hz), 3.2 - 3.4 (1 H, m), 7.4 - 7.5 (3 H, m), 7.6 (2 H, dt, J=3.5, 2.3 Hz)

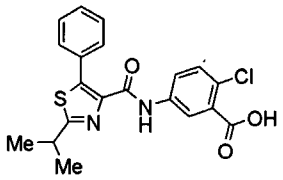
(5) 2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル



実施例553-(4)で得られた2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.87 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.61 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(1.10 g)、トリエチルアミン(1.5 ml)およびTHF(5 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル(1.20 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (6 H, d, J=6.97 Hz), 3.25 - 3.39 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 7.35 - 7.48 (4 H, m), 7.55 - 7.68 (2 H, m), 7.87 (1 H, dd, J=8.76, 2.73 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.64 Hz), 9.57 (1 H, s)

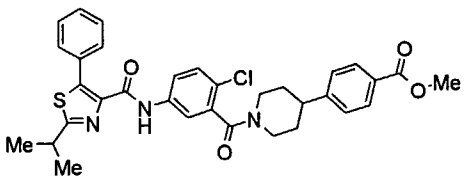
(6) 2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸



実施例553-(5)で得られた2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル(1.20 g)のメタノール(15 ml)及びテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸(0.97 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.97 Hz), 3.34 - 3.43 (1 H, m), 7.40 - 7.46 (3 H, m), 7.49 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.55 (2 H, td, J=4.90, 3.20 Hz), 7.88 (1 H, dd, J=8.76, 2.73 Hz), 8.25 (1 H, d, J=2.64 Hz), 10.48 (1 H, s), 13.41 (1 H, s)

(7) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



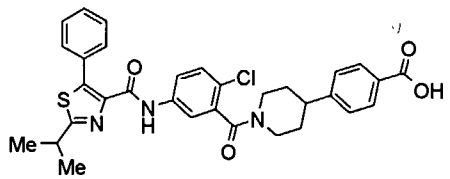
実施例553-(6)で得られた2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸(200.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(109.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(115.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（144.0mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製した後、酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（174.3 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (6 H, d, J=6.97 Hz), 1.72 - 1.88 (3 H, m), 1.91 - 2.07 (1 H, m), 2.76 - 2.90 (2 H, m), 2.99 - 3.42 (2 H, m), 3.60 (1 H, d, J=13.00 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.79 - 5.03 (1 H, m), 7.25 - 7.37 (4 H, m), 7.40 - 7.45 (2 H, m), 7.52 - 7.79 (4 H, m), 7.98 (2 H, d, J=7.91 Hz), 9.46 - 9.66 (1 H, m)

実施例554

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸



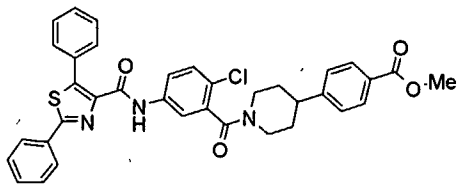
実施例553-(7)で得られた4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（150.0 mg）のメタノール（1 ml）及びテトラヒドロフラン（1 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (92.0 mg) を得た。

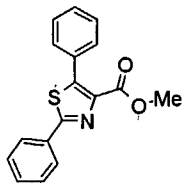
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.82 Hz), 1.46 - 1.85 (3 H, m), 1.86 - 1.95 (1 H, m), 2.82 - 2.97 (2 H, m), 3.06 - 3.49 (3 H, m), 4.66 (1 H, d, J=12.49 Hz), 7.25 - 7.51 (6 H, m), 7.53 - 7.58 (2 H, m), 7.74 - 7.89 (4 H, m), 10.43 (1 H, s)

実施例555

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



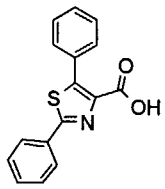
(1) 2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル



実施例553-(2) で得られた3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル (1.0 g) とベンゼンカルボチオアミド (0.77 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル (1.00 g) を黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.86 (3 H, s), 7.38 - 7.50 (6 H, m), 7.49 - 7.58 (2 H, m), 7.96 - 8.07 (2 H, m)

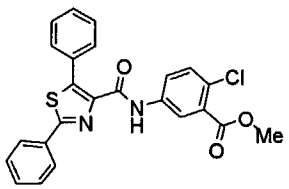
(2) 2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例555-(1)で得られた2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(1.00 g)のメタノール(15 ml)及びテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.58 g)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.44 - 7.50 (3 H, m), 7.52 - 7.61 (5 H, m), 7.94 - 8.01 (2 H, m), 13.09 (1 H, s)

(3) 2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル

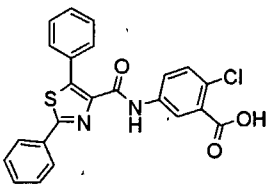


実施例555-(2)で得られた2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.57 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.26 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(0.53 g)、トリエチルアミン(0.84

ml）およびTHF（5 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル（1.10 g）を淡黄色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.94 (3 H, s), 7.41 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.44 - 7.49 (3 H, m), 7.50 - 7.55 (3 H, m), 7.65 - 7.74 (2 H, m), 7.92 (1 H, dd, J=8.76, 2.73 Hz), 7.99 (2 H, td, J=3.81, 1.98 Hz), 8.09 (1 H, d, J=2.83 Hz), 9.65 (1 H, s)

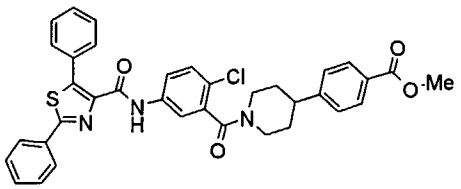
(4) 2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸



実施例555-(3)で得られた2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル（1.10 g）のメタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸（0.77 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 - 7.60 (7 H, m), 7.62 - 7.70 (2 H, m), 7.95 (1 H, dd, J=8.85, 2.64 Hz), 8.12 - 8.19 (2 H, m), 8.29 (1 H, d, J=2.64 Hz), 10.66 (1 H, s), 13.47 (1 H, s)

(5) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル

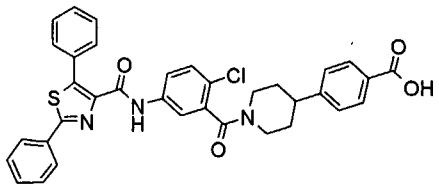


実施例555-(4)で得られた2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸(300.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(151.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(158.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(198.0mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶し、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(360.2 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.58 - 1.93 (3 H, m), 1.93 - 2.05 (1 H, m), 2.74 - 2.97 (2 H, m), 3.02 - 3.32 (1 H, m), 3.57 - 3.70 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.89 - 5.00 (1 H, m), 7.23 - 7.28 (1 H, m), 7.29 (1 H, d, J=2.45 Hz), 7.36 (1 H, dd, J=8.57, 7.63 Hz), 7.43 - 7.50 (3 H, m), 7.52 (3 H, td, J=3.20, 1.88 Hz), 7.63 - 7.78 (4 H, m), 7.92 - 8.02 (4 H, m), 9.65 (1 H, d, J=2.64 Hz)

実施例556

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸

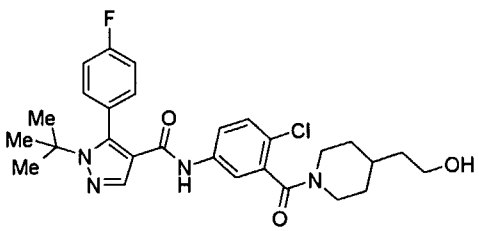


実施例555-(5)で得られた4-[1-(2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(250.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸で再結晶することにより、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2,5-ジフェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸(183.2 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.47 - 1.85 (3 H, m), 1.86 - 1.98 (1 H, m), 2.84 - 2.99 (2 H, m), 3.09 - 3.51 (2 H, m), 4.68 (1 H, d, J=12.87 Hz), 7.33 - 7.42 (2 H, m), 7.42 - 7.62 (7 H, m), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.80 - 7.94 (4 H, m), 8.12 - 8.19 (2 H, m), 10.62 (1 H, s), 12.77 (1 H, s)

実施例557

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

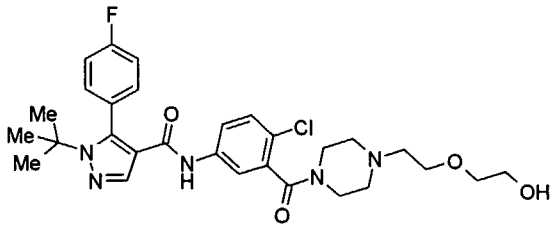


実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（200.0 mg）、2-(ピペリジン-4-イル)エタノール（62.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（110.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（138.0mg）を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンージイソプロピルエーテルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（234.8 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.97 - 1.11 (2 H, m), 1.31 - 1.40 (10 H, m), 1.48 - 1.83 (3 H, m), 2.67 - 2.78 (1 H, m), 2.91 - 3.04 (1 H, m), 3.22 (1 H, d, J=12.49 Hz), 3.42 (2 H, q, J=6.06 Hz), 4.33 - 4.39 (1 H, m), 4.45 (1 H, d, J=14.39 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.71 Hz), 7.35 - 7.45 (3 H, m), 7.51 - 7.65 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 9.86 (1 H, d, J=8.71 Hz)

実施例558

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

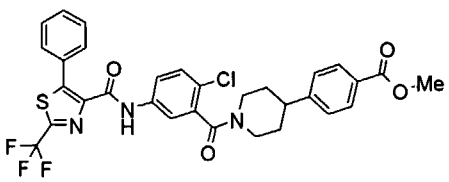


実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸（200.0 mg）、2-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)エタノール（83.8 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（110.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（138.0 mg）を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣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：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:4－0:1)〕で精製し、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（5.1 mg）を得た。

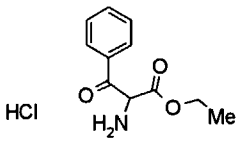
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.38 - 1.54 (9 H, m), 2.38 - 2.76 (6 H, m), 3.05 - 3.35 (2 H, m), 3.50 - 3.77 (6 H, m), 3.78 - 3.89 (2 H, m), 6.70 (2 H, s), 6.83 (1 H, s), 7.02 (1 H, dd, J=8.67, 2.64 Hz), 7.12 - 7.37 (2 H, m), 7.39 - 7.55 (2 H, m), 8.05 (1 H, s)

実施例559

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



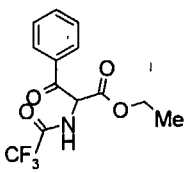
(1) エチル beta-オキソフェニルアラニナート塩酸塩



tert-ブトキシカリウム（2.10 g）のテトラヒドロフラン溶液（15 ml）に、エチル N-(ジフェニルメチレン)グリシナート（5.00 g）のテトラヒドロフラン溶液（7 ml）を－78℃で滴下した。同温度にて1時間攪拌後、反応液をベンゾイルクロライド（2.2 ml）のテトラヒドロフラン溶液（5 ml）に滴下した。－78℃にて1時間半攪拌後、2N塩酸（14 ml）を加え、室温に戻した。40℃以下で溶媒を減圧留去した。残渣を水で抽出した後、水層から水を減圧留去した。得られた固体をメタノールに溶解し、不溶物をろ過により除去した。メタノールを減圧留去し、エチル beta-オキソフェニルアラニナート塩酸塩（3.30 g）を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.03 (3 H, t, J=7.06 Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.10 Hz), 6.24 (1 H, s), 7.54 - 7.69 (2 H, m), 7.74 - 7.84 (1 H, m), 8.12 - 8.22 (2 H, m), 9.16 (3 H, s)

(2) エチル beta-オキソ-N-(トリフルオロアセチル)フェニルアラニナート

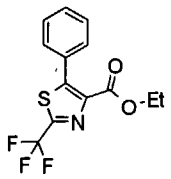


実施例559-(1)で得られたエチル beta-オキソフェニルアラニナート塩酸塩（3.30 g）のテトラヒドロフラン（10.0 ml）およびDMF（2.0 ml）の懸濁液に、トリエチルアミン（2.80 ml）およびトリフルオロ酢酸無水物（2.0 ml）を0℃で加え、室温で5時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル

(17:3－7:3)〕で精製し、エチル beta-オキソ-N-(トリフルオロアセチル)フェニルアラニナート（1.00 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.16 (3 H, t, J=7.16 Hz), 4.20 (2 H, qd, J=7.19, 1.60 Hz), 6.13 (1 H, d, J=7.16 Hz), 7.55 (2 H, t, J=7.63 Hz), 7.66 - 7.80 (2 H, m), 8.09 - 8.17 (2 H, m)

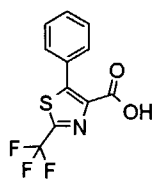
(3) 5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



実施例559-(2)で得られたエチル beta-オキソ-N-(トリフルオロアセチル)フェニルアラニナート（1.00 g）とローソン試薬（2.70 g）をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解し、19時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－7:3)〕で精製し、5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（0.82 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (3 H, t, J=7.16 Hz), 4.32 (2 H, q, J=7.16 Hz), 7.43 - 7.56 (5 H, m)

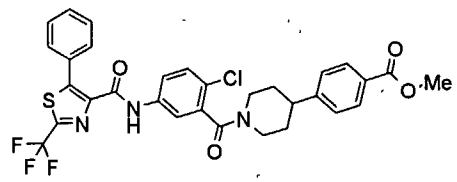
(4) 5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例559-(3)で得られた5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(0.82 g)のエタノール(15 ml)及びテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(14 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.55 g)を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 - 7.55 (3 H, m), 7.57 - 7.64 (2 H, m)

(5) 4-{1-[2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



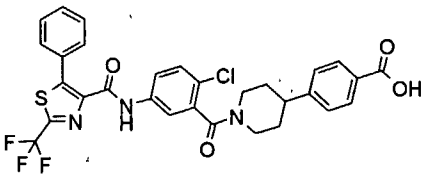
実施例559-(4)で得られた5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.20 g)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.10 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.36 g)、トリエチルアミン(0.3 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサンー酢

酸エチル(17:3－3:2)] で精製し、酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (0.20 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 - 1.85 (3 H, m), 1.83 - 1.99 (1 H, m), 2.83 - 2.99 (2 H, m), 3.07 - 3.47 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.67 (1 H, d, J=11.87 Hz), 7.40 (2 H, dd, J=8.19, 4.80 Hz), 7.46 - 7.54 (4 H, m), 7.67 (2 H, dd, J=6.69, 2.92 Hz), 7.70 - 7.82 (2 H, m), 7.90 (2 H, dd, J=8.29, 4.14 Hz), 10.78 (1 H, s)

実施例560

4-{1-[2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

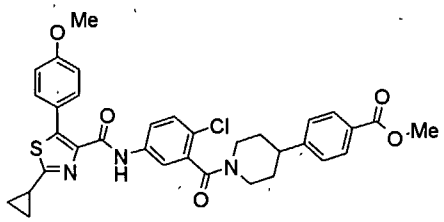


実施例559-(5) で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (173.3 mg) のメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (152.5 mg) を得た。

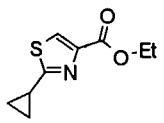
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 - 1.85 (3 H, m), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.83 - 2.98 (2 H, m), 3.07 - 3.52 (2 H, m), 4.67 (1 H, d, J=12.06 Hz), 7.36 (2 H, dd, J=8.19, 4.99 Hz), 7.46 - 7.54 (4 H, m), 7.67 (2 H, dd, J=6.69, 2.92 Hz), 7.70 - 7.83 (2 H, m), 7.87 (2 H, dd, J=8.29, 3.58 Hz), 10.79 (1 H, d, J=4.52 Hz), 12.87 (1 H, br. s.)

実施例561

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



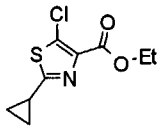
(1) 2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



シクロプロパンカルボチオアミド (4.40 g) と3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (7.00 g) をエタノール (140 ml) に溶解し、1.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－7:3)〕で精製し、2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (2.60 g) を茶色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.00 - 1.11 (2 H, m), 1.12 - 1.23 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, J=7.19 Hz), 2.33 - 2.45 (1 H, m), 4.40 (2 H, q, J=7.07 Hz), 7.94 (1 H, s)

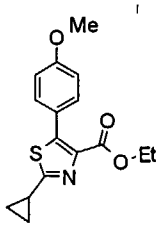
(2) 5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



実施例561-(1)で得られた2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(2.50 g)をアセトニトリル(30 ml)に溶解し、NCS(2.00 g)を加え、3時間加熱還流した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(1.70 g)を茶色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.99 - 1.07 (2 H, m), 1.12 - 1.21 (2 H, m), 1.41 (3 H, t, J=7.19 Hz), 2.26 - 2.35 (1 H, m), 4.42 (2 H, q, J=6.94 Hz)

(3) 2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

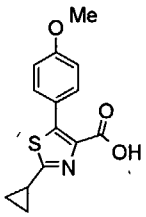


実施例561-(2)で得られた5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(500.0 mg)、4-メトキシフェニルボロン酸(984.0 mg)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(254.0 mg)のトルエン(15 ml)溶液に、1N炭酸カリウム水溶液(750 μl)を加え、17時間窒素雰囲気下で加熱還流した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（570.0 mg）を黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.07 (2 H, m), 1.14 - 1.22 (2 H, m), 1.25 (3 H, t, J=7.16 Hz), 2.38 (1 H, tt, J=8.31, 4.97 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.29 (2 H, q, J=7.03 Hz), 6.89 - 6.95 (2 H, m), 7.36 - 7.43 (2 H, m)

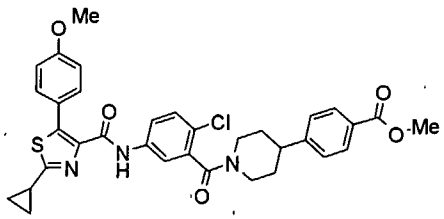
(4) 2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例561-(3)で得られた2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（570.0 mg）のエタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で63時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶し、2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（456.3 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 - 1.03 (2 H, m), 1.06 - 1.17 (2 H, m), 2.35 - 2.47 (1 H, m), 3.79 (3 H, s), 6.97 (2 H, d, J=8.85 Hz), 7.40 (2 H, d, J=8.85 Hz), 12.77 (1 H, br. s.)

(5) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

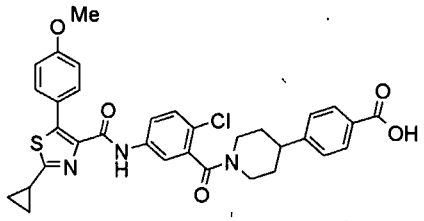


実施例561-(4)で得られた2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(150.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(0.07 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.27 g)、トリエチルアミン(0.2 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1-1:4)〕で精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(279.8 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.08 - 1.15 (2 H, m), 1.16 - 1.28 (2 H, m), 1.60 - 1.91 (3 H, m), 1.93 - 2.05 (1 H, m), 2.24 - 2.34 (1 H, m), 2.69 - 2.97 (2 H, m), 2.98 - 3.32 (1 H, m), 3.60 (1 H, d, J=13.25 Hz), 3.85 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.94 (1 H, t, J=10.41 Hz), 6.94 (2 H, d, J=8.71 Hz), 7.25 - 7.36 (3 H, m), 7.45 - 7.79 (4 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.33 Hz), 9.48 (1 H, d, J=2.65 Hz)

実施例 562

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

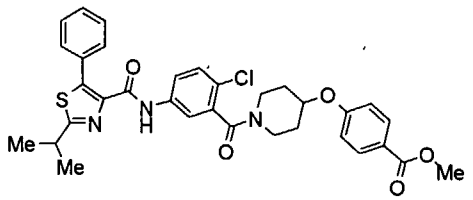


実施例 561-(5) で得られた 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (249.0 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で 8 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (178.3 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 - 1.23 (4 H, m), 1.40 - 1.85 (3 H, m), 1.86 - 1.97 (1 H, m), 2.41 - 2.48 (1 H, m), 2.83 - 2.98 (2 H, m), 3.10 - 3.25 (2 H, m), 3.78 (3 H, d, J=6.97 Hz), 4.67 (1 H, d, J=11.30 Hz), 6.97 (2 H, dd, J=8.67, 6.40 Hz), 7.37 (2 H, t, J=7.63 Hz), 7.44 - 7.53 (3 H, m), 7.76 - 7.90 (4 H, m), 10.33 (1 H, d, J=1.32 Hz), 12.71 (1 H, br. s.)

実施例 563

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル

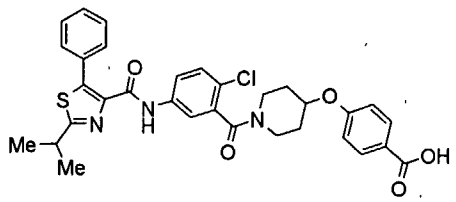


実施例553-(6)で得られた2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸(300.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(203.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(173.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(216.0mg)およびトリエチルアミン(125 μl)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(428.3 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.78 Hz), 1.70 - 2.15 (4 H, m), 3.20 - 3.36 (2 H, m), 3.40 - 3.66 (1 H, m), 3.74 - 3.86 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.92 - 4.05 (1 H, m), 4.61 - 4.72 (1 H, m), 6.92 (2 H, dd, J=8.95, 1.79 Hz), 7.33 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.37 - 7.46 (3 H, m), 7.56 - 7.65 (3 H, m), 7.68 - 7.77 (1 H, m), 7.98 (2 H, d, J=9.04 Hz), 9.55 (1 H, s)

実施例564

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸

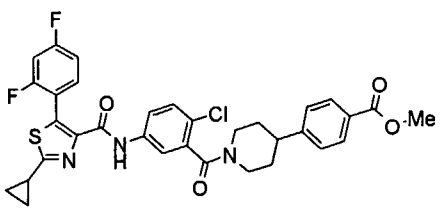


実施例563で得られた4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル（376.4 mg）のメタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸（295.1 mg）を得た。

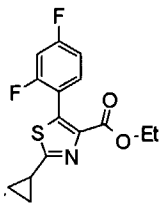
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.62 (6 H, d, J=6.78 Hz), 1.76 - 1.91 (2 H, m), 2.05 - 2.20 (1 H, m), 2.19 - 2.32 (1 H, m), 3.23 - 3.77 (4 H, m), 4.18 - 4.32 (1 H, m), 4.93 - 5.04 (1 H, m), 7.26 (2 H, dd, J=8.85, 2.26 Hz), 7.59 - 7.70 (4 H, m), 7.72 - 7.78 (2 H, m), 7.92 - 8.11 (4 H, m), 10.63 (1 H, s), 12.84 (1 H, br. s.)

実施例565

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



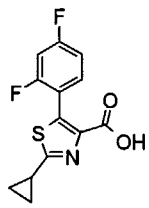
(1) 2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



実施例561-(2)で得られた5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(500.0 mg)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸(682.0 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(254.0 mg)のトルエン(15 ml)溶液に、1N炭酸カリウム水溶液(45 μl)を加え、18時間窒素雰囲気下で加熱還流した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1-4:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(270.0 mg)を黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.06 - 1.14 (2 H, m), 1.16 - 1.25 (2 H, m), 1.21 (3 H, t, J=7.16 Hz), 2.36 - 2.45 (1 H, m), 4.26 (2 H, q, J=7.10 Hz), 6.86 - 6.96 (2 H, m), 7.28 - 7.38 (1 H, m)

(2) 2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

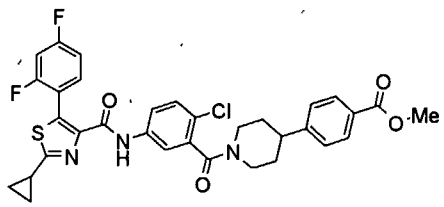


実施例565-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(270.0 mg)のエタノール(4 ml)

及びテトラヒドロフラン（4 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（4 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（200.0 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.13 - 1.28 (4 H, m), 2.24 - 2.37 (1 H, m), 6.88 - 6.98 (2 H, m), 7.38 - 7.49 (1 H, m)

(3) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



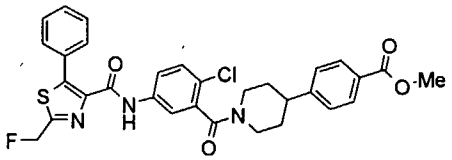
実施例565-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（200.0 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（10 μl）およびオキザリルクロリド（0.1 ml）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（3 ml）に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩（0.35 g）、トリエチルアミン（0.3 ml）およびTHF（2 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-

イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (378.7 mg) を得た。

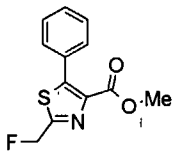
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.14 - 1.26 (4 H, m), 1.44 - 1.83 (3 H, m), 1.91 (1 H, d, J=11.49 Hz), 2.49 - 2.62 (1 H, m), 2.82 - 2.98 (2 H, m), 3.07 - 3.49 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 4.67 (1 H, d, J=12.81 Hz), 7.07 - 7.22 (1 H, m), 7.29 - 7.44 (3 H, m), 7.44 - 7.51 (1 H, m), 7.52 - 7.64 (1 H, m), 7.75 - 7.85 (2 H, m), 7.90 (2 H, dd, J=8.29, 3.96 Hz), 10.33 (1 H, s)

実施例 566

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



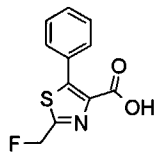
(1) 2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル



2-フルオロアセトアミド (1.00 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に、ローソン試薬 (3.10 g) を加え、18時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、実施例 553-(2) で得られた 3-クロロ-2-オキソ-3-フェニルプロパン酸メチル (2.50 g) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を加えた。18時間加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル (1.90 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.85 (3 H, s), 5.67 (1 H, d, J=46.9 Hz), 7.41 - 7.48 (3 H, m), 7.48 - 7.57 (2 H, m)

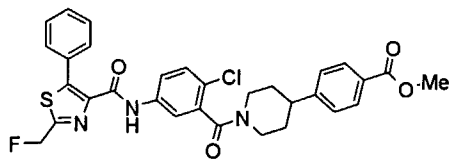
(2) 2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例566-(1)で得られた2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル(1.90 g)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルージイソプロピルエーテルで再結晶し、2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(105.1 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.64 (2 H, d, J=46.72 Hz), 7.37 - 7.51 (3 H, m), 7.54 - 7.67 (2 H, m)

(3) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



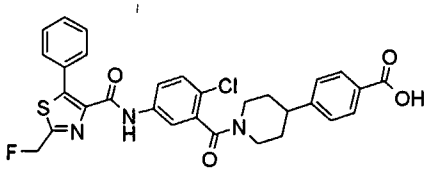
実施例566-(2)で得られた2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(105.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(0.05 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.22 g)、トリエチルアミン(0.2 ml)およびTHF(2

ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製した後、酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより4-{1-[2-クロロ-5-({[2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（165.0 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.57 - 1.91 (3 H, m), 1.94 - 2.06 (1 H, m), 2.77 - 2.90 (2 H, m), 2.98 - 3.34 (1 H, m), 3.60 (1 H, d, J=13.37 Hz), 3.91 (3 H, d, J=2.07 Hz), 4.88 - 4.99 (1 H, m), 5.63 (2 H, d, J=47.28 Hz), 7.24 - 7.38 (3 H, m), 7.42 - 7.50 (3 H, m), 7.54 - 7.69 (3 H, m), 7.77 (1 H, dd, J=4.62, 2.54 Hz), 7.98 (2 H, d, J=8.29 Hz), 9.41 (1 H, s)

実施例567

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



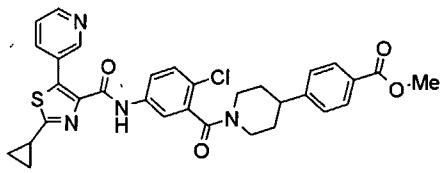
実施例566-(3)で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（150.0 mg）のメタノール（2 ml）及びテトラヒドロフラン（2 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-

クロロ-5-({[2-(フルオロメチル)-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（121.8 mg）を得た。

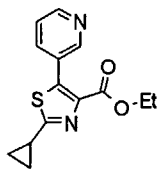
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 - 1.84 (3 H, m), 1.86 - 1.97 (1 H, m), 2.82 - 2.98 (2 H, m), 3.07 - 3.45 (2 H, m), 4.66 (1 H, d, J=12.62 Hz), 5.80 (2 H, d, J=46.72 Hz), 7.32 - 7.41 (2 H, m), 7.41 - 7.52 (4 H, m), 7.56 - 7.64 (2 H, m), 7.70 - 7.94 (4 H, m), 10.66 (1 H, d, J=5.27 Hz), 12.82 (1 H, br. s.)

実施例568

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



(1) 2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

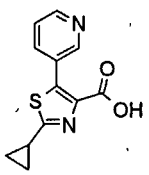


実施例561-(2)で得られた5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（500.0 mg）、3-ピリジルボロン酸（406.0 mg）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（127.0 mg）およびトリフェニルホスフィン（58.0 mg）のトルエン（20 ml）溶液に、1N炭酸カリウム水溶液（4 ml）を加え、窒素雰囲気下で90℃14時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び

飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－7:3)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（450.0 mg）を黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.15 (2 H, m), 1.19 - 1.26 (2 H, m), 1.21 (3 H, t, J=7.06 Hz), 2.36 - 2.46 (1 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.16 Hz), 7.34 (1 H, ddd, J=7.91, 4.90, 0.75 Hz), 7.80 (1 H, dt, J=7.91, 1.98 Hz), 8.62 (1 H, dd, J=4.90, 1.70 Hz), 8.66 (1 H, dd, J=2.26, 0.75 Hz)

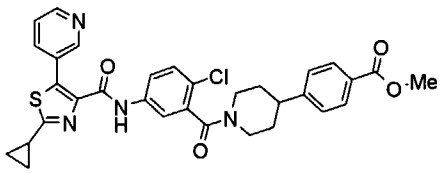
(2) 2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例568-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（450.0 mg）のエタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（8 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（99.4 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.99 - 1.07 (2 H, m), 1.12 - 1.21 (2 H, m), 2.42 - 2.48 (1 H, m), 7.46 (1 H, dd, J=7.91, 4.90 Hz), 7.91 (1 H, dd, J=7.91, 1.51 Hz), 8.58 (1 H, d, J=4.71 Hz), 8.66 (1 H, d, J=2.26 Hz), 12.96 (1 H, br. s.)

(3) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル

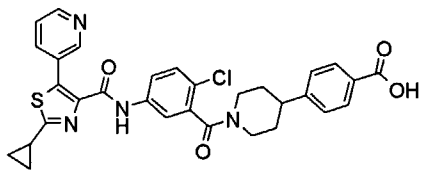


実施例568-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(99.4 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(5 μl)およびオキザリルクロリド(0.05 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.20 g)、トリエチルアミン(0.2 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:9)〕で精製した後、酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(177.7 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 - 1.20 (2 H, m), 1.20 - 1.30 (2 H, m), 1.68 - 1.91 (3 H, m), 1.92 - 2.05 (1 H, m), 2.27 - 2.39 (1 H, m), 2.75 - 2.91 (2 H, m), 2.98 - 3.36 (1 H, m), 3.51 - 3.66 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=1.89 Hz), 4.85 - 4.99 (1 H, m), 7.13 - 7.43 (4 H, m), 7.56 - 7.71 (2 H, m), 7.91 - 8.02 (3 H, m), 8.63 (1 H, d, J=4.92 Hz), 8.75 (1 H, s), 9.45 (1 H, d, J=3.79 Hz)

実施例 569

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸

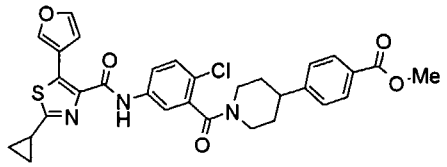


実施例 568-(3) で得られた 4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (165.4 mg) のメタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (94.5 mg) を得た。

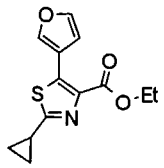
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 - 1.36 (4 H, m), 1.42 - 1.86 (3 H, m), 1.85 - 1.98 (1 H, m), 2.37 - 2.61 (1 H, m), 2.79 - 3.02 (2 H, m), 3.05 - 3.32 (1 H, m), 3.32 - 3.46 (1 H, m), 4.59 - 4.74 (1 H, m), 7.34 - 7.44 (2 H, m), 7.44 - 7.64 (2 H, m), 7.72 - 7.94 (4 H, m), 8.09 (1 H, d, J=6.78 Hz), 8.58 - 8.69 (1 H, m), 8.80 (1 H, d, J=2.07 Hz), 10.39 (1 H, s)

実施例 570

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



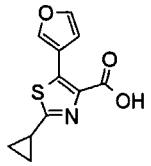
(1) 2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



実施例561-(2)で得られた5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(500.0 mg)、3-フリルボロン酸(370.0 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(127.0 mg)およびトリフェニルホスフィン(58.0 mg)のトルエン(20 ml)溶液に、1N炭酸カリウム水溶液(4 ml)を加え、窒素雰囲気下で90℃14時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(470.0 mg)を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.08 (2 H, m), 1.10 - 1.22 (2 H, m), 1.39 (3 H, t, J=7.16 Hz), 2.29 - 2.42 (1 H, m), 4.40 (2 H, q, J=7.16 Hz), 6.63 - 6.66 (1 H, m), 7.45 (1 H, t, J=1.70 Hz), 8.02 - 8.06 (1 H, m)

(2) 2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

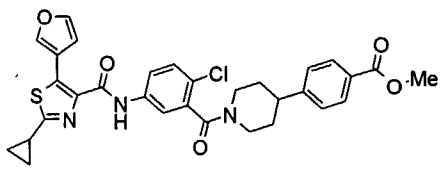


実施例570-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(470.0 mg)のエタノール(10 ml)及びテトラヒドロ

フラン（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（360.5 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 - 1.06 (2 H, m), 1.05 - 1.26 (2 H, m), 2.36 - 2.49 (1 H, m), 6.77 (1 H, d, J=0.75 Hz), 7.76 (1 H, t, J=1.70 Hz), 8.20 (1 H, d, J=0.94 Hz), 12.96 (1 H, br. s.)

(3) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

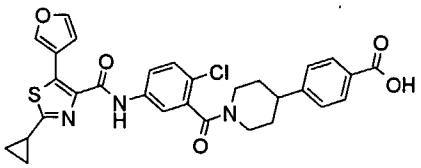


実施例570-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（85.0 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（5 μl）およびオキザリルクロリド（0.05 ml）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（3 ml）に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩（0.18 g)、トリエチルアミン（0.15 ml）およびTHF（2 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（151.0 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.01 - 1.18 (2 H, m), 1.19 - 1.36 (2 H, m), 1.75 - 1.91 (3 H, m), 1.93 - 2.08 (1 H, m), 2.23 - 2.36 (1 H, m), 2.80 - 2.96 (2 H, m), 3.02 - 3.38 (1 H, m), 3.64 (1 H, d, J=14.69 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.90 - 5.05 (1 H, m), 6.74 (1 H, s), 7.26 - 7.41 (3 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.65 - 7.79 (2 H, m), 8.00 (2 H, d, J=8.10 Hz), 8.20 - 8.50 (1 H, m), 9.48 (1 H, d, J=3.01 Hz)

実施例571

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

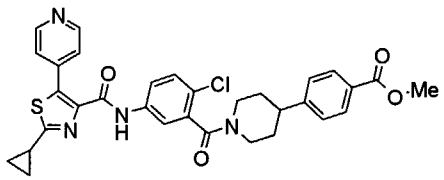


実施例570-(3)で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (151.0 mg) のメタノール (2 ml) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(3-フリル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (137.0 mg) を得た。

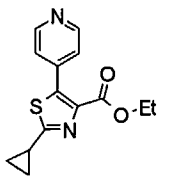
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 - 1.31 (4 H, m), 1.46 - 1.86 (3 H, m), 1.86 - 1.98 (1 H, m), 2.41 - 2.48 (1 H, m), 2.84 - 2.99 (2 H, m), 3.27 - 3.41 (2 H, m), 4.64 - 4.74 (1 H, m), 6.73 - 6.93 (1 H, m), 7.32 - 7.45 (2 H, m), 7.47 - 7.55 (1 H, m), 7.74 - 7.80 (1 H, m), 7.83 - 7.93 (4 H, m), 8.36 (1 H, s), 10.32 (1 H, s), 12.82 (1 H, br. s.)

実施例 572

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



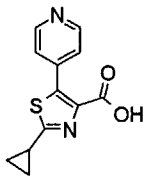
(1) 2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



実施例 561-(2) で得られた 5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (500.0 mg)、4-ピリジルボロン酸 (541.0 mg)、トリスジベンジリデンアセトナトビスパラジウム (201.0 mg) およびビフェニル-2-イル(ジシクロヘキシル)ホスフィン (308.0 mg) のトルエン (25 ml) 溶液に、1N 炭酸カリウム水溶液 (8 ml) を加え、窒素雰囲気下、90℃で 14 時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (210.0 mg) を黄色液体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 - 1.16 (2 H, m), 1.19 - 1.27 (2 H, m), 1.24 (3 H, t, J=7.16 Hz), 2.36 - 2.45 (1 H, m), 4.29 (2 H, q, J=7.16 Hz), 7.33 - 7.40 (2 H, m), 8.55 - 8.73 (2 H, m)

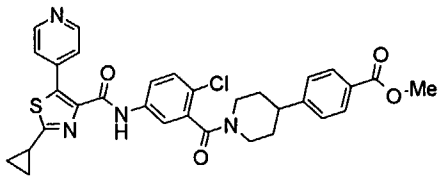
(2) 2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例572-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(350.0 mg)のエタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(6 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸でpH5.0に調整した。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(208.2 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.12 - 1.21 (2 H, m), 1.20 - 1.32 (2 H, m), 2.28 - 2.39 (1 H, m), 7.53 (2 H, d, J=6.22 Hz), 8.68 (2 H, d, J=5.65 Hz)

(3) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル

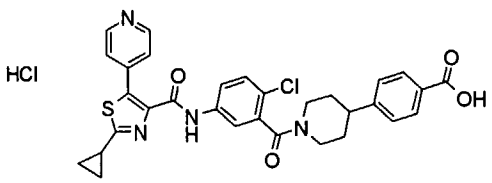


実施例572-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(100.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(5 μl)およびオキザリルクロリド(0.05 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(3 ml)に溶解した。この溶液を実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.20 g)、トリエチルアミン(0.17 ml)およびTHF(2 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(190.5 mg)を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.10 - 1.21 (2 H, m), 1.21 - 1.32 (2 H, m), 1.70 - 1.92 (3 H, m), 1.92 - 2.11 (1 H, m), 2.29 - 2.38 (1 H, m), 2.77 - 2.91 (2 H, m), 2.98 - 3.36 (1 H, m), 3.60 (1 H, d, J=14.51 Hz), 3.91 (3 H, d, J=0.75 Hz), 4.94 (1 H, t, J=10.64 Hz), 7.23 - 7.31 (2 H, m), 7.36 (1 H, dd, J=8.67, 7.54 Hz), 7.51 (2 H, d, J=6.03 Hz), 7.57 - 7.79 (2 H, m), 7.99 (2 H, d, J=8.48 Hz), 8.68 (2 H, dd, J=4.52, 1.51 Hz), 9.44 (1 H, d, J=3.96 Hz)

実施例573

4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩

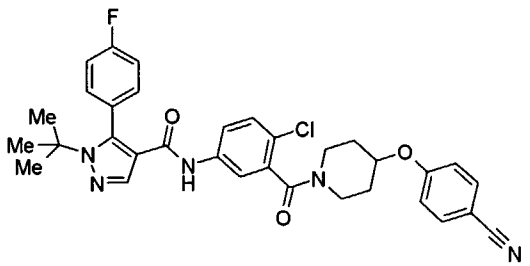


実施例572-(3)で得られた4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(180.7 mg)のメタノール(15 ml)及びテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(3 ml)を加え、室温で1時間撹拌した後、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、水に溶解し、1N塩酸を用いてpH 3.0に調整した。析出した固体を集めることにより、4-[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-(ピリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩(161.4 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.30 (4 H, m), 1.37 - 1.85 (3 H, m), 1.86 - 1.97 (1 H, m), 2.56 - 2.63 (1 H, m), 2.83 - 2.99 (2 H, m), 3.15 - 3.27 (1 H, m), 3.33 - 3.47 (1 H, m), 4.67 (1 H, d, J=11.68 Hz), 7.37 (2 H, dd, J=8.10, 6.40 Hz), 7.51 (1 H, dd, J=9.42, 4.33 Hz), 7.78 - 7.91 (6 H, m), 8.59 - 8.84 (2 H, m), 10.52 (1 H, s), 12.83 (1 H, s)

実施例574

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェノキシ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



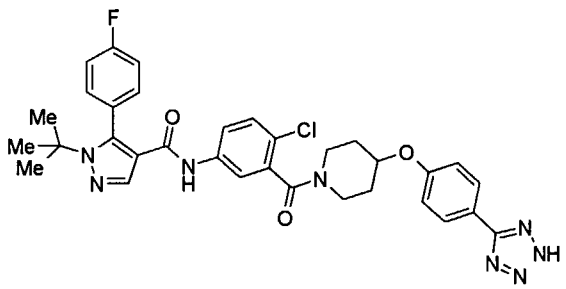
実施例16で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ安息香酸(500.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル塩酸塩(286.0 mg)、および1-ヒドロ

キシベンゾトリアゾール1水和物（276.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（345.0 mg）およびトリエチルアミン（200 μl）を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェノキシ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（633.0 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, d, J=1.32 Hz), 1.66 - 2.16 (4 H, m), 3.13 - 3.27 (1 H, m), 3.38 - 3.54 (1 H, m), 3.81 - 3.95 (2 H, m), 4.62 - 4.70 (1 H, m), 6.72 - 7.02 (4 H, m), 7.15 - 7.54 (6 H, m), 7.59 (2 H, d, J=8.10 Hz), 8.05 (1 H, d, J=1.70 Hz)

実施例575

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



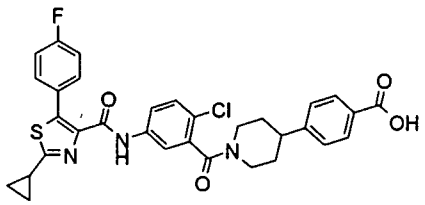
実施例574で得られた1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(4-シアノフェノキシ)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（500.0 mg）、トリメチルシリルアジド（0.22 ml）及びジ-n-ブチルすず オキシド（68.0 mg）のトルエン（20 ml）溶液を

14 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をメタ-ノールに懸濁し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルーメタノールで再結晶することにより、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (455.7 mg) を無色結晶として得た。

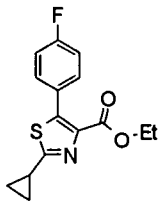
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.59 - 1.71 (2 H, m), 1.82 - 2.15 (2 H, m), 3.26 - 3.42 (4 H, m), 3.92 - 4.15 (1 H, m), 4.73 - 4.84 (1 H, m), 7.17 - 7.31 (4 H, m), 7.37 - 7.47 (3 H, m), 7.54 - 7.66 (2 H, m), 7.95 (2 H, d, J=8.67 Hz), 8.12 (1 H, d, J=3.01 Hz), 9.89 (1 H, d, J=4.33 Hz)

実施例 576

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



(1) 2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

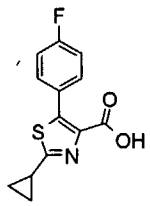


実施例 561-(2) で得られた 5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (500.0 mg)、4-フルオロフェニルボロン酸 (462.0 mg)、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (77.0 mg) およびトリフェニルホスフィン (58.0 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、1N炭酸カ

リウム水溶液（4 ml）を加え、窒素雰囲気下、90℃で14時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（550.0 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.03 - 1.12 (2 H, m), 1.23 (3 H, t, J=7.16 Hz), 1.12 - 1.26 (2 H, m), 2.34 - 2.43 (1 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.10 Hz), 7.03 - 7.13 (2 H, m), 7.38 - 7.47 (2 H, m)

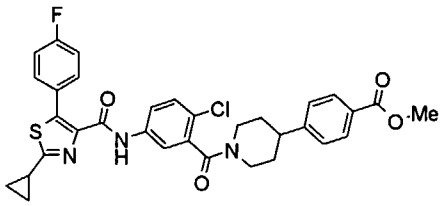
(2) 2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例576-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル（550.0 mg）のエタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で13時間撹拌した後、50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（395.3 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 - 1.05 (2 H, m), 1.11 - 1.21 (2 H, m), 2.43 (1 H, tt, J=8.19, 4.80 Hz), 7.17 - 7.34 (2 H, m), 7.45 - 7.61 (2 H, m), 12.85 (1 H, br. s.)

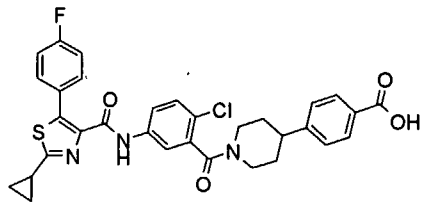
(3) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



実施例576-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(150.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(5 μl)およびオキザリルクロリド(0.07 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に、実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.28 g)、トリエチルアミン(0.24 ml)およびTHF(5 ml)の溶液を氷冷下で滴下した。反応液を室温で68時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで洗浄して、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(310.9 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 - 1.24 (4 H, m), 1.37 - 1.84 (3 H, m), 1.81 - 1.98 (1 H, m), 2.83 - 2.98 (2 H, m), 3.28 - 3.41 (3 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.67 (1 H, d, J=10.17 Hz), 7.21 - 7.31 (2 H, m), 7.41 (2 H, dd, J=8.10, 6.41 Hz), 7.44 - 7.52 (1 H, m), 7.55 - 7.64 (2 H, m), 7.75 - 7.86 (2 H, m), 7.90 (2 H, dd, J=8.29, 4.14 Hz), 10.36 (1 H, s)

(4) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

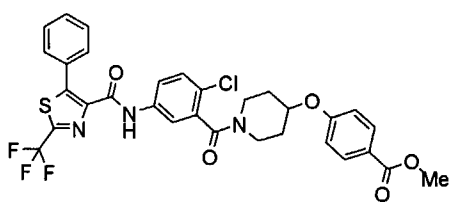


実施例576-(3)で得られた4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(150.0 mg)のメタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(1 ml)を加え、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、水に溶解し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(101.9 mg)を得た。

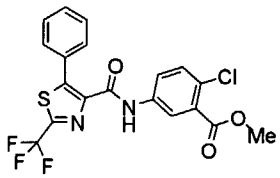
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 - 1.24 (4 H, m), 1.40 - 1.84 (3 H, m), 1.83 - 1.97 (1 H, m), 2.83 - 2.98 (2 H, m), 3.07 - 3.45 (3 H, m), 4.62 - 4.72 (1 H, m), 7.25 (2 H, td, J=8.85, 6.78 Hz), 7.33 - 7.41 (2 H, m), 7.48 (1 H, dd, J=9.42, 4.14 Hz), 7.60 (2 H, dd, J=8.67, 5.46 Hz), 7.74 - 7.93 (4 H, m), 10.35 (1 H, s), 12.17 (1 H, s)

実施例577

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル



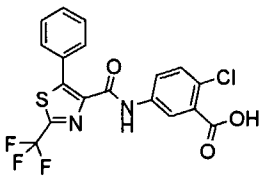
(1) 2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル



実施例559-(4)で得られた5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(336.0 mg)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(160 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(300.0 mg)、トリエチルアミン(514 μl)およびTHF(5 ml)の溶液を氷冷下で滴下した。反応液を室温で1時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(404.8 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.93 (3 H, s), 7.40 - 7.54 (4 H, m), 7.64 (2 H, dd, J=7.19, 2.27 Hz), 7.85 (1 H, dd, J=8.71, 2.65 Hz), 8.09 (1 H, d, J=2.65 Hz), 9.33 (1 H, s)

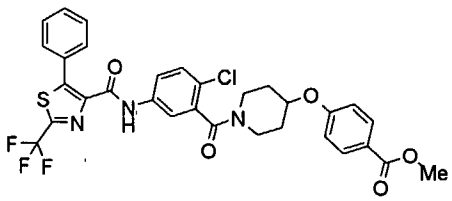
(2) 2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸



実施例577-(1)で得られた2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(404.8 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(334.3 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 - 7.56 (4 H, m), 7.63 - 7.70 (2 H, m), 7.86 (1 H, dd, J=8.76, 2.73 Hz), 8.23 (1 H, d, J=2.64 Hz), 10.82 (1 H, s)

(3) 4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル



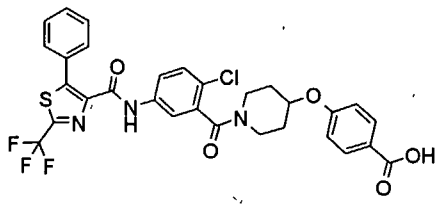
実施例577-(2)で得られた2-クロロ-5-({[5-フェニル-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(150.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(96.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(80.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(100.0 mg)およびトリエチルアミン(54 μl)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (186.9 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.73 - 2.17 (4 H, m), 3.09 - 3.34 (1 H, m), 3.36 - 3.68 (1 H, m), 3.69 - 3.92 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.91 - 4.09 (1 H, m), 4.59 - 4.75 (1 H, m), 6.92 (2 H, dd, J=8.95, 1.98 Hz), 7.36 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.45 - 7.55 (3 H, m), 7.58 - 7.68 (3 H, m), 7.76 (1 H, dd, J=21.57, 2.54 Hz), 7.95 - 8.02 (2 H, m), 9.31 (1 H, s)

実施例 578

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸

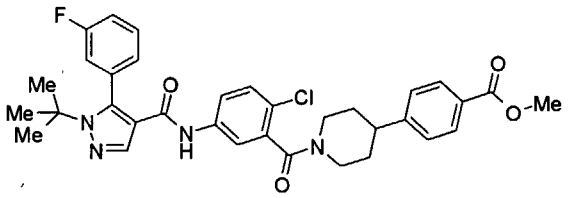


実施例 577-(3) で得られた 4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (172.2 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸 (138.6 mg) を得た。

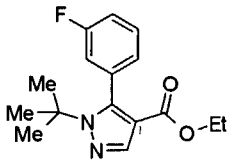
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 - 1.72 (2 H, m), 1.87 - 1.95 (1 H, m), 2.01 - 2.12 (1 H, m), 3.13 - 3.28 (1 H, m), 3.36 - 3.57 (2 H, m), 3.98 - 4.13 (1 H, m), 4.74 - 4.84 (1 H, m), 7.07 (2 H, dd, J=8.95, 2.54 Hz), 7.41 - 7.58 (4 H, m), 7.63 - 7.70 (2 H, m), 7.71 - 7.84 (2 H, m), 7.84 - 7.92 (2 H, m), 10.78 (1 H, d, J=1.70 Hz), 12.62 (1 H, br. s.)

実施例 579

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



(1) 1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

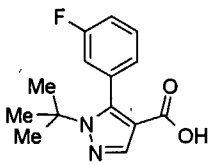


3-フルオロ安息香酸 (5.13 g)、CDI (6.53 g) の THF (60 ml) 溶液を室温で 1 時間撹拌した。マロン酸エチルカリウム塩 (6.23 g) および塩化マグネシウム (3.49 g) を加え、70℃で 2.5 時間撹拌した。放冷後、0℃で 6N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル(99:1-19:1)〕により精製し、(3-フルオロベンゾイル)酢酸エチル (6.28 g) を淡茶色油状物として得た。得られた(3-フルオロベンゾイル)酢酸エチル (5.60 g)と N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.1 ml) のトルエン (50 ml) 溶液を窒素雰囲気下

で2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール（50 ml）に溶解し、tert-ブチルヒドラジン（3.30 g）およびトリエチルアミン（4.1 ml）を加えた。90℃で2時間撹拌後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（4.60 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 (3 H, t, J=7.06 Hz), 1.46 (9 H, s), 4.06 (2 H, q, J=7.16 Hz), 7.04 (1 H, ddd, J=9.23, 2.26, 1.51 Hz), 7.09 - 7.19 (2 H, m), 7.35 - 7.44 (1 H, m), 7.94 (1 H, s)

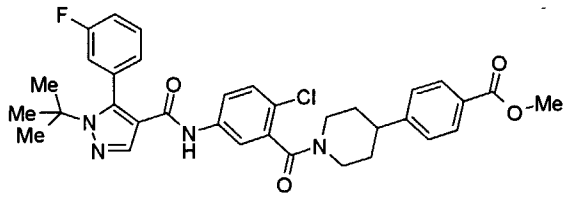
(2) 1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸



実施例579-(1)で得られた1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（4.60 g）のエタノール（20 ml）及びテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（15 ml）を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（3.76 g）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 7.20 (1 H, ddd, J=7.63, 1.18, 1.18 Hz), 7.25 - 7.34 (2 H, m), 7.42 - 7.51 (1 H, m), 7.86 (1 H, s), 11.96 (1 H, br. s.)

(3) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

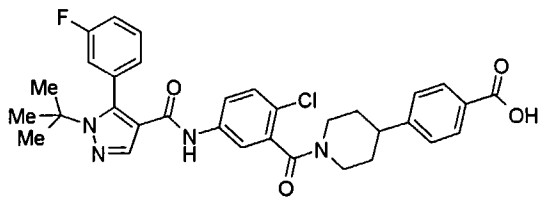


実施例579-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(200.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(5 μl)およびオキザリルクロリド(0.16 ml)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に、実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(315.0 mg)およびトリエチルアミン(0.22 ml)を氷冷下で加えた。反応液を80℃で14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:4)〕で精製した後、酢酸エチル－n-ヘキサン－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(313.9 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 1.70 - 1.85 (3 H, m), 1.93 - 2.05 (1 H, m), 2.76 - 2.87 (2 H, m), 2.97 - 3.27 (1 H, m), 3.45 - 3.59 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=3.96 Hz), 4.86 - 4.97 (1 H, m), 6.77 (1 H, br. s.), 6.86 - 7.48 (8 H, m), 7.51 - 7.63 (1 H, m), 7.87 - 8.12 (3 H, m)

実施例580

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

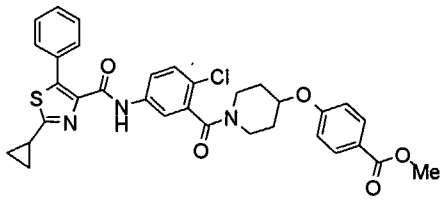


実施例579-(3)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(283.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、水に溶解し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(266.8 mg)を得た。

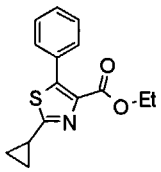
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9 H, s), 1.42 - 1.82 (3 H, m), 1.85 - 1.94 (1 H, m), 2.77 - 3.01 (2 H, m), 3.11 - 3.27 (1 H, m), 3.28 - 3.40 (1 H, m), 4.65 (1 H, d, J=12.49 Hz), 7.21 (1 H, d, J=7.57 Hz), 7.24 - 7.53 (6 H, m), 7.53 - 7.66 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=7.95 Hz), 8.14 (1 H, d, J=3.41 Hz), 9.92 (1 H, d, J=6.06 Hz), 12.42 (1 H, br. s.)

実施例581

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル



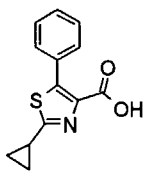
(1) 2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



実施例561-(2)で得られた5-クロロ-2-シクロプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(4.30 g)、フェニルボロン酸(3.40 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.10 g)およびトリフェニルホスフィン(490.0 mg)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液に、2N炭酸カリウム水溶液(20 ml)を加え、窒素雰囲気下で15時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(3.40 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.02 - 1.13 (2 H, m), 1.14 - 1.26 (2 H, m), 1.20 (3 H, t, J=7.19 Hz), 2.39 (1 H, tt, J=8.28, 4.97 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.19 Hz), 7.36 - 7.47 (5 H, m)

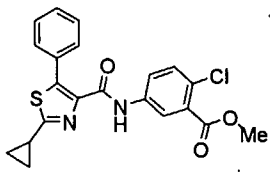
(2) 2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例581-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(3.40 g)のエタノール(15 ml)及びテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(2.80 g)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 - 1.05 (2 H, m), 1.10 - 1.20 (2 H, m), 2.43 (1 H, tt, J=8.22, 4.87 Hz), 7.39 - 7.49 (5 H, m), 12.85 (1 H, br. s.)

(3) 2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル

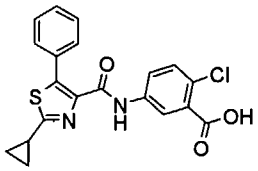


実施例581-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(1.50 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(785 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml)に溶解した。この溶液に実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(1.40 g)およびトリエチルアミン(2.5 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で1.5時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製し、2-クロロ-5-

{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル (2.40 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 - 1.19 (2 H, m), 1.20 - 1.28 (2 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 3.92 (3 H, s), 7.30 - 7.49 (4 H, m), 7.58 (2 H, dd, J=6.69, 3.11 Hz), 7.86 (1 H, dd, J=8.67, 2.64 Hz), 8.04 (1 H, d, J=2.64 Hz), 9.47 (1 H, s)

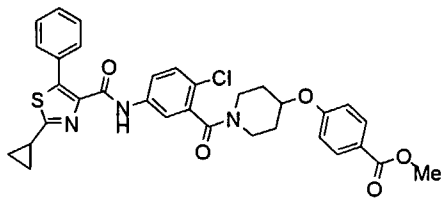
(4) 2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸



実施例581-(3) で得られた2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸メチル (2.40 g) のメタノール (10 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、室温で 13 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸 (2.10 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.28 (4 H, m), 2.45 - 2.53 (1 H, m), 7.37 - 7.45 (3 H, m), 7.48 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.51 - 7.57 (2 H, m), 7.87 (1 H, dd, J=8.85, 2.64 Hz), 8.23 (1 H, d, J=2.64 Hz), 10.41 (1 H, s), 13.43 (1 H, br. s.)

(5) 4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル

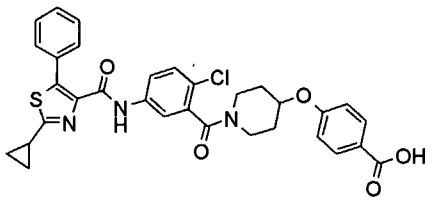


実施例581-(4)で得られた2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸(243.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(166.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(140.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(175.0 mg)およびトリエチルアミン(94 μl)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(344.4 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 - 1.16 (2 H, m), 1.16 - 1.28 (2 H, m), 1.68 - 2.14 (4 H, m), 2.26 - 2.36 (1 H, m), 3.17 - 3.32 (1 H, m), 3.39 - 3.64 (1 H, m), 3.74 - 3.86 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.92 - 4.05 (1 H, m), 4.61 - 4.72 (1 H, m), 6.92 (2 H, dd, J=8.85, 1.51 Hz), 7.32 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.38 - 7.47 (3 H, m), 7.53 - 7.76 (4 H, m), 7.92 - 8.03 (2 H, m), 9.46 (1 H, s)

実施例582

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸

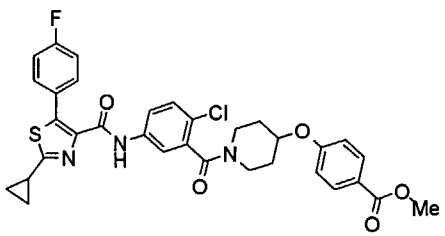


実施例581-(5)で得られた4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(310.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、室温で3時間撹拌した後、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(2-シクロプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸(269.0 mg)を得た。

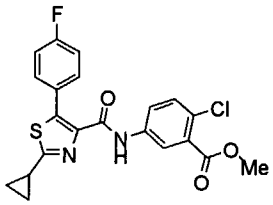
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 - 1.29 (4 H, m), 1.45 - 1.77 (2 H, m), 1.85 - 2.02 (1 H, m), 2.01 - 2.17 (1 H, m), 2.29 - 2.65 (1 H, m), 2.93 - 3.64 (3 H, m), 3.91 - 4.15 (1 H, m), 4.64 - 4.95 (1 H, m), 7.07 (2 H, dd, J=8.71, 2.27 Hz), 7.32 - 7.65 (6 H, m), 7.68 - 7.97 (4 H, m), 10.38 (1 H, s), 12.54 (1 H, br. s.)

実施例583

4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



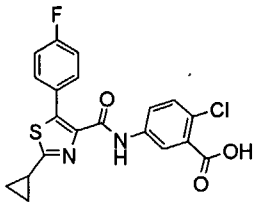
(1) 2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル



実施例576-(2)で得られた2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(220.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(110 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に実施例15-(2)で得られた5-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル塩酸塩(204.0 mg)およびトリエチルアミン(0.34 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で2時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製し、2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(350.0 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 - 1.17 (2 H, m), 1.18 - 1.29 (2 H, m), 2.27 - 2.36 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 7.04 - 7.17 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.52 - 7.66 (2 H, m), 7.85 (1 H, dd, J=8.67, 2.64 Hz), 8.03 (1 H, d, J=2.64 Hz), 9.47 (1 H, s)

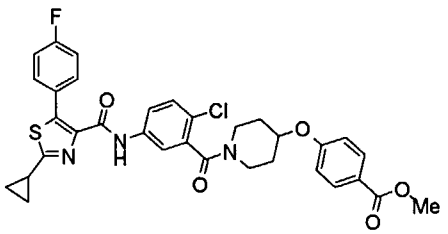
(2) 2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸



実施例583-(1)で得られた2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチル(350.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(1 ml)を加え、室温で13時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(256.0 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.24 (4 H, m), 2.45 - 2.53 (1 H, m), 7.22 - 7.30 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.59 (2 H, dd, J=8.85, 5.46 Hz), 7.88 (1 H, dd, J=8.76, 2.73 Hz), 8.24 (1 H, d, J=2.64 Hz), 10.39 (1 H, s), 13.43 (1 H, br. s.)

(3) 4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



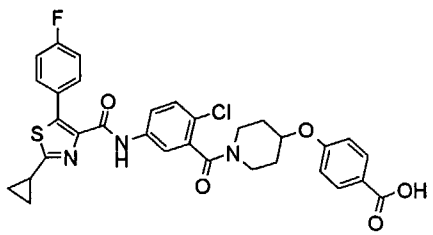
実施例583-(2)で得られた2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(256.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチ

ル塩酸塩（166.0 mg）、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（140.0 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（175.0 mg）およびトリエチルアミン（94 μl）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル（365.8 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.09 - 1.17 (2 H, m), 1.15 - 1.31 (2 H, m), 1.69 - 2.13 (4 H, m), 2.26 - 2.35 (1 H, m), 3.17 - 3.32 (1 H, m), 3.39 - 3.69 (1 H, m), 3.72 - 3.86 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.92 - 4.05 (1 H, m), 4.61 - 4.72 (1 H, m), 6.92 (2 H, dd, J=8.95, 1.79 Hz), 7.10 (2 H, td, J=8.67, 1.13 Hz), 7.33 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.52 - 7.62 (3 H, m), 7.64 - 7.78 (1 H, m), 7.90 - 8.08 (2 H, m), 9.46 (1 H, s)

実施例584

4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



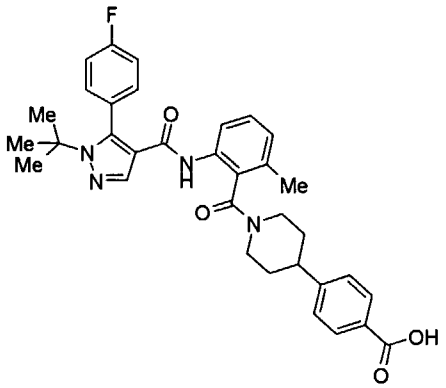
実施例583-(3)で得られた4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル（327.6 mg）のメタノール（5

ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で3時間撹拌した後、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸（303.3 mg）を得た。

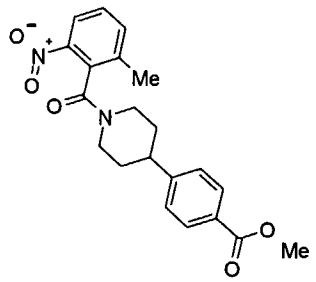
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 - 1.29 (4 H, m), 1.47 - 1.77 (2 H, m), 1.80 - 2.00 (1 H, m), 1.99 - 2.13 (1 H, m), 2.36 - 2.60 (1 H, m), 3.09 - 3.27 (1 H, m), 3.28 - 3.39 (1 H, m), 3.39 - 3.57 (1 H, m), 3.93 - 4.16 (1 H, m), 4.67 - 4.88 (1 H, m), 7.07 (2 H, dd, J=9.09, 2.27 Hz), 7.17 - 7.36 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, J=8.71 Hz), 7.59 (2 H, dd, J=7.38, 5.49 Hz), 7.73 - 7.96 (4 H, m), 10.35 (1 H, s), 12.63 (1 H, br. s.)

実施例585

4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-6-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



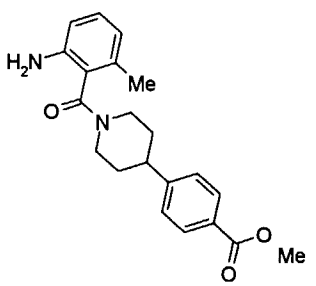
(1) 4-[1-(2-メチル-6-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



2-メチル-6-ニトロ安息香酸 (2.76 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (3.34 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (4.40 g) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.50 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を室温で4時間攪拌後、減圧下で濃縮した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－7:3)〕で精製し、4-[1-(2-メチル-6-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (0.86 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 - 1.70 (1 H, m), 1.75 (1 H, dd, J=13.09, 4.24 Hz), 1.80 - 1.90 (1 H, m), 2.10 (1 H, dt, J=13.47, 2.68 Hz), 2.49 (3 H, s), 2.80 - 2.92 (1 H, m), 2.99 (1 H, td, J=13.19, 3.01 Hz), 3.17 (1 H, td, J=13.00, 3.01 Hz), 3.36 - 3.47 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.86 - 5.02 (1 H, m), 7.16 - 7.37 (2 H, m), 7.44 (1 H, t, J=7.91 Hz), 7.54 - 7.60 (1 H, m), 7.96 - 8.03 (2 H, m), 8.06 (1 H, d, J=7.72 Hz)

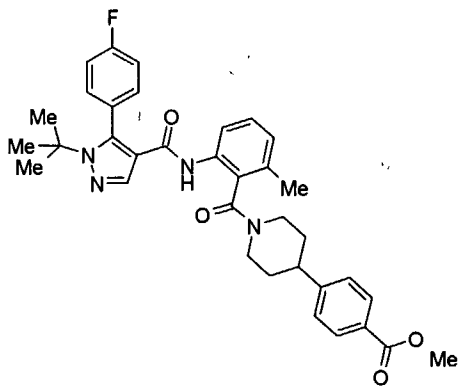
(2) 4-[1-(6-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



実施例585-(1)で得られた4-[1-(2-メチル-6-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(410.0 mg)をテトラヒドロフラン(5 ml)、酢酸エチル(5 ml)、およびエタノール(5ml)に溶解させ、窒素雰囲気下で10% Pd-C(73 mg)を加えた。水素ガスを導入後、室温で2時間撹拌した。触媒をろ過により除去し、得られたろ液を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルで再結晶し、4-[1-(6-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(294.1 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.69 - 1.82 (3 H, m), 1.96 - 2.08 (1 H, m), 2.20 (3 H, s), 2.73 - 2.98 (2 H, m), 3.07 - 3.22 (1 H, m), 3.59 - 3.76 (2 H, m), 3.76 - 3.96 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 4.95 - 5.05 (1 H, m), 6.53 - 6.66 (2 H, m), 7.04 (1 H, t, J=7.72 Hz), 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.90 - 8.04 (2 H, m)

(3) 4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-6-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

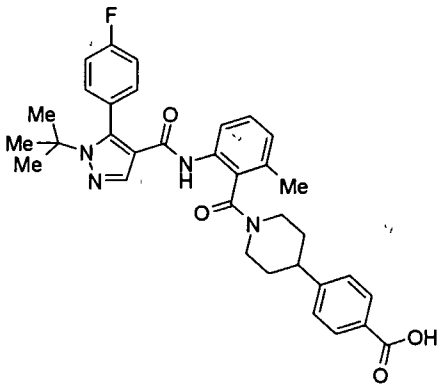


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(100.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(50 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml)に溶解した。この溶液に実施例585-(2)で得られた4-[1-(6-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イ

ル]安息香酸メチル（150.0 mg）およびトリエチルアミン（110 μl）を氷冷下で加えた。反応液を室温で2時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、残渣を酢酸エチルで再結晶し、4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-6-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（173.1 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 1.51 - 1.87 (3 H, m), 1.96 - 2.07 (1 H, m), 2.31 (2 H, s), 2.65 - 3.13 (3 H, m), 3.50 (1 H, d, J=13.00 Hz), 3.90 (3 H, s), 4.94 (1 H, d, J=15.07 Hz), 6.85 - 7.30 (7 H, m), 7.32 - 7.42 (1 H, m), 7.33 - 7.64 (3 H, m), 7.91 - 8.00 (3 H, m)

(4) 4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-6-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



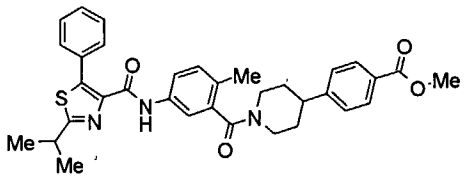
実施例585-(3)で得られた4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-6-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（173.0 mg）のメタノール（2 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-6-メチルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（168.3 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 - 1.69 (3 H, m), 1.37 (9 H, d, J=8.67 Hz), 1.83 - 1.96 (1 H, m), 2.20 (3 H, d, J=28.45 Hz), 2.65 - 3.12 (3 H, m), 3.16 - 3.28 (1 H, m), 4.62 - 4.76 (1 H, m), 6.76 - 7.01 (1 H, m), 7.01 - 7.52 (8 H, m), 7.85 (2 H, dd, J=16.11, 8.38 Hz), 8.07 (1 H, d, J=50.11 Hz), 8.68 (1 H, d, J=32.40 Hz), 12.77 (1 H, br. s.)

実施例586

4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



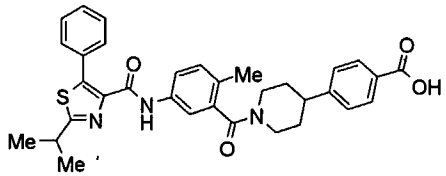
実施例553-(4)で得られた2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（150.0 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（5 μl）およびオキザリルクロリド（0.08 ml）を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF（5 ml）に溶解した。この溶液に、実施例372-(2)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩（237.0 mg）およびトリエチルアミン（0.26 ml）を氷冷下で加えた。反応液を室温で18時間撹拌し、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(1:1)〕で精製した後、酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-

[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (222.7 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.46 (6 H, d, J=6.82 Hz), 1.70 - 1.84 (3 H, m), 1.95 - 2.05 (1 H, m), 2.30 (3 H, d, J=30.67 Hz), 2.76 - 2.89 (2 H, m), 3.10 (1 H, t, J=12.87 Hz), 3.31 (1 H, dt, J=13.91, 6.86 Hz), 3.66 (1 H, d, J=14.01 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.95 (1 H, d, J=14.39 Hz), 7.14 - 7.20 (1 H, m), 7.21 - 7.31 (2 H, m), 7.41 (3 H, d, J=3.03 Hz), 7.50 - 7.63 (4 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.33 Hz), 9.46 (1 H, s)

実施例 587

4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸

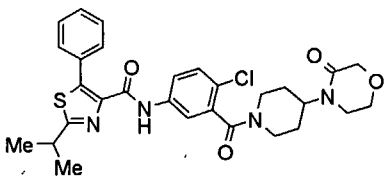


実施例 586 で得られた 4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (201.0 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、50℃で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水を加え、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸 (144.3 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.78 Hz), 1.47 - 1.83 (3 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 2.07 - 2.33 (3 H, m), 2.77 - 2.98 (2 H, m), 3.04 - 3.20 (1 H, m), 3.20 - 3.50 (2 H, m), 4.70 (1 H, d, J=12.43 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.10 Hz), 7.29 - 7.49 (5 H, m), 7.48 - 7.73 (4 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.29 Hz), 10.23 (1 H, s), 12.84 (1 H, br. s.)

実施例588

N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド

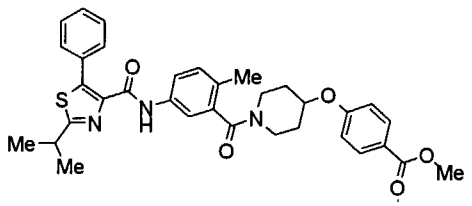


実施例553-(6)で得られた2-クロロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}安息香酸(200.0 mg)、実施例537-(3)で得られた4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン-3-オン(92.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(115.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(145.0 mg)を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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:n-ヘキサン－酢酸エチル(1:9－0:1)〕で精製後、酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド(147.3 mg)を白色結晶として得た。

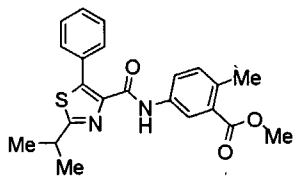
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, dd, J=6.78, 1.88 Hz), 1.51 - 1.86 (4 H, m), 2.71 - 2.95 (1 H, m), 3.00 - 3.38 (4 H, m), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 3.79 - 3.92 (2 H, m), 4.19 (2 H, d, J=2.26 Hz), 4.68 - 4.81 (1 H, m), 4.84 - 4.96 (1 H, m), 7.33 (1 H, dd, J=8.57, 4.62 Hz), 7.38 - 7.45 (3 H, m), 7.46 - 7.71 (1 H, m), 7.55 - 7.62 (2 H, m), 7.63 - 7.93 (1 H, m), 9.55 (1 H, s)

実施例589

4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル



(1) 5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル

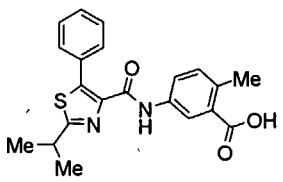


実施例553-(4)で得られた2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.40 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.21 ml)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml)に溶解した。この溶液に、実施例11-(2)で得られた5-アミノ-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩(0.33 g)およびトリエチルアミン(0.7 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。

ろ過後溶媒を留去して、得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製することにより、5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル（490.0 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (6 H, d, J=6.97 Hz), 2.55 (3 H, s), 3.32 (1 H, dt, J=13.80, 6.95 Hz), 3.88 (3 H, s), 7.19 (1 H, d, J=8.29 Hz), 7.32 - 7.47 (3 H, m), 7.58 - 7.65 (2 H, m), 7.86 (1 H, dd, J=8.29, 2.45 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.26 Hz), 9.50 (1 H, s)

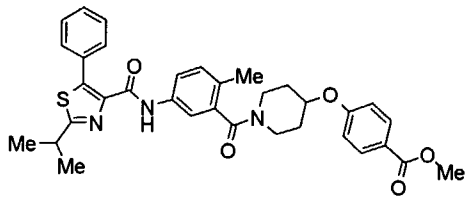
(2) 5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチル安息香酸



実施例589-(1)で得られた5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル（490.0 mg）のメタノール（8 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（6 ml）を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチル安息香酸（363.2 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.78 Hz), 2.47 (3 H, s), 3.32 - 3.41 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.34 - 7.50 (3 H, m), 7.51 - 7.62 (2 H, m), 7.76 (1 H, dd, J=8.29, 2.45 Hz), 8.24 (1 H, d, J=2.26 Hz), 10.29 (1 H, s)

(3) 4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル

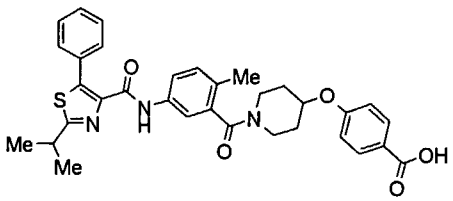


実施例589-(2)で得られた5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチル安息香酸(150.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(107.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(90.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(113.0 mg)およびトリエチルアミン(60 μl)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(186.0 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.97 Hz), 1.64 - 2.14 (4 H, m), 2.28 (3 H, s), 3.17 - 3.39 (2 H, m), 3.45 - 3.60 (1 H, m), 3.77 - 3.99 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.61 - 4.69 (1 H, m), 6.91 (2 H, d, J=9.04 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.37 - 7.46 (3 H, m), 7.47 - 7.55 (1 H, m), 7.56 - 7.66 (3 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.85 Hz), 9.46 (1 H, s)

実施例590

4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸

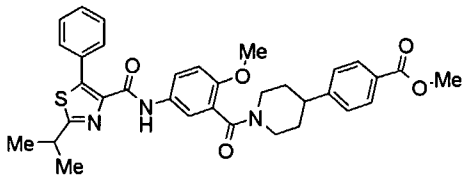


実施例589-(3)で得られた4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(166.8 mg)のメタノール(3 ml)及びテトラヒドロフラン(3 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸(126.9 mg)を得た。

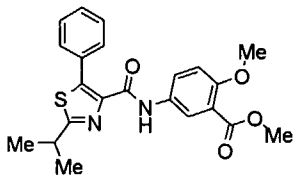
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.78 Hz), 1.52 - 1.68 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (1 H, m), 2.01 - 2.12 (1 H, m), 2.18 (3 H, s), 3.00 - 3.67 (4 H, m), 3.91 - 4.28 (1 H, m), 4.72 - 4.83 (1 H, m), 7.06 (2 H, d, J=9.04 Hz), 7.22 (1 H, d, J=8.67 Hz), 7.41 (3 H, d, J=5.46 Hz), 7.50 - 7.70 (4 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.85 Hz), 10.24 (1 H, s), 12.62 (1 H, br. s.)

実施例591

4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



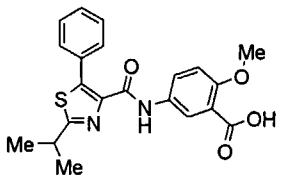
(1) 5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸メチル



実施例553-(4)で得られた2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.40 g)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(0.21 ml)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(10 ml)に溶解した。この溶液に、実施例454-(1)で得られた5-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩(0.35 g)およびトリエチルアミン(0.7 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、得られ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:n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1-4:1)〕で精製することにより、5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸メチル(430.0 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (6 H, d, J=6.97 Hz), 3.25 - 3.37 (1 H, m, J=6.92, 6.92, 6.92, 6.92 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 6.93 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.35 - 7.48 (3 H, m), 7.58 - 7.65 (2 H, m), 7.89 - 7.99 (2 H, m), 9.43 (1 H, s)

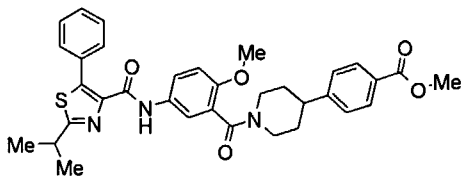
(2) 5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸



実施例591-(1)で得られた5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸メチル(430.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸(358.7 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.78 Hz), 3.32 - 3.41 (1 H, m), 3.79 (3 H, s), 7.09 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.32 - 7.49 (3 H, m), 7.51 - 7.60 (2 H, m), 7.80 (1 H, dd, J=9.04, 2.83 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.64 Hz), 10.21 (1 H, s)

(3) 4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



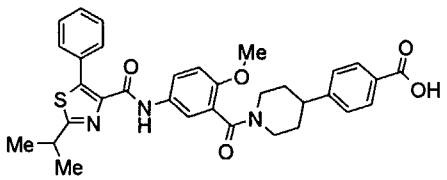
実施例591-(2)で得られた5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸(150.0 mg)、4-(ピペリ

ジン-4-イル)安息香酸メチル (83.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (87.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (110.0 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、酢酸エチルで再結晶し、4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (209.7 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.97 Hz), 1.58 - 1.90 (3 H, m), 1.92 - 2.01 (1 H, m), 2.74 - 2.88 (2 H, m), 2.94 - 3.22 (1 H, m), 3.25 - 3.37 (1 H, m), 3.59 - 3.71 (1 H, m), 3.83 (3 H, d, J=6.59 Hz), 3.91 (3 H, s), 4.89 - 4.99 (1 H, m), 6.87 (1 H, dd, J=8.85, 1.70 Hz), 7.26 (1 H, s), 7.29 (1 H, s), 7.37 - 7.44 (3 H, m), 7.49 (1 H, dd, J=12.06, 2.64 Hz), 7.57 - 7.65 (2 H, m), 7.77 (1 H, ddd, J=12.10, 9.09, 2.73 Hz), 7.98 (2 H, dd, J=8.19, 4.99 Hz), 9.42 (1 H, s)

実施例592

4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸



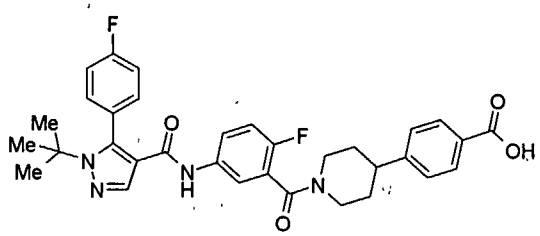
実施例591-(3) で得られた4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (200.0 mg) のメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフ

ラン（3 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（1.7 ml）を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸（188.0 mg）を得た。

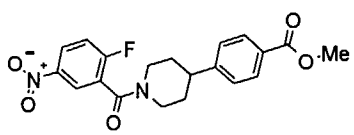
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.97 Hz), 1.46 - 1.81 (3 H, m), 1.82 - 1.93 (1 H, m), 2.77 - 2.93 (2 H, m), 3.05 - 3.19 (1 H, m), 3.29 - 3.42 (2 H, m), 3.80 (3 H, d, J=8.67 Hz), 4.66 (1 H, d, J=12.81 Hz), 7.05 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.32 - 7.46 (5 H, m), 7.51 - 7.77 (4 H, m), 7.84 - 7.92 (2 H, m), 10.18 (1 H, s), 12.82 (1 H, br. s.)

実施例593

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



(1) 4-[1-(2-フルオロ-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル

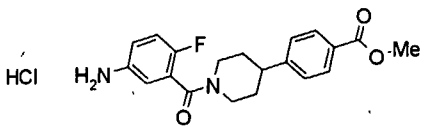


2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸（2.00 g）、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（2.40 g）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（3.10 g）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（2.50 g）のN,N-ジメチル

ホルムアミド（10 ml）溶液を室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、4-[1-(2-フルオロ-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（4.00 g）を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 - 1.96 (3 H, m), 1.97 - 2.12 (1 H, m), 2.78 - 3.02 (2 H, m), 3.15 - 3.37 (1 H, m), 3.55 - 3.70 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.86 - 5.01 (1 H, m), 7.21 - 7.38 (3 H, m), 8.00 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.24 - 8.43 (2 H, m)

(2) 4-[1-(5-アミノ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩

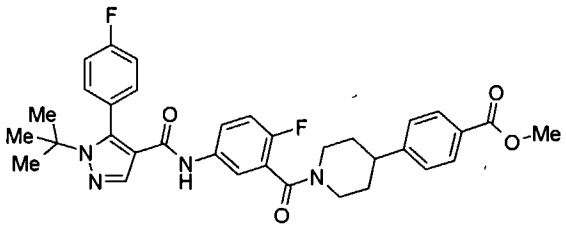


実施例593-(1)で得られた4-[1-(2-フルオロ-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（4.00 g）をエタノール（50 ml)および水（8 ml）に90℃で溶解させた。塩化カルシウム（0.56 g）および鉄（2.80 g）を加え、90℃で2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30 分撹拌した後、ジエチルエーテルを加えた。結晶をろ取することにより、4-[1-(5-アミノ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩（4.00 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.44 - 1.72 (2 H, m), 1.72 - 1.84 (1 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 2.77 - 3.04 (2 H, m), 3.15 - 3.30 (1 H, m), 3.50 (1 H, d, J=12.87 Hz), 3.84 (3 H, s), 4.66 (1 H, d, J=13.25

Hz), 7.27 - 7.40 (1 H, m), 7.35 (2 H, d, J=7.57 Hz), 7.42 (2 H, d, J=8.33 Hz), 7.91 (2 H, d, J=8.33 Hz)

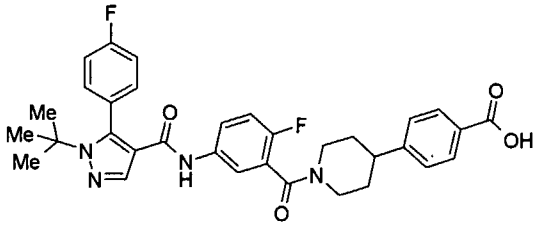
(3) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(0.07 ml)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に実施例593-(2)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(225.0 mg)およびトリエチルアミン(0.2 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で2時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(202.0 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.61 - 1.87 (3 H, m), 1.92 - 2.03 (1 H, m), 2.77 - 2.91 (2 H, m), 3.04 - 3.28 (1 H, m), 3.61 - 3.74 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.89 (1 H, d, J=13.00 Hz), 6.80 (1 H, s), 6.96 (1 H, t, J=8.76 Hz), 7.14 (1 H, ddd, J=8.90, 4.47, 2.64 Hz), 7.22 - 7.33 (5 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.85, 5.09 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.48 Hz), 8.05 (1 H, s)

(4) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

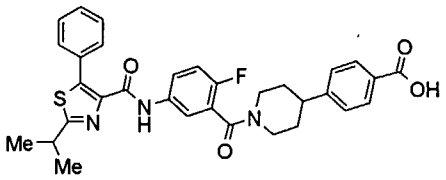


実施例593-(3)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(202.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(162.7 mg)を得た。

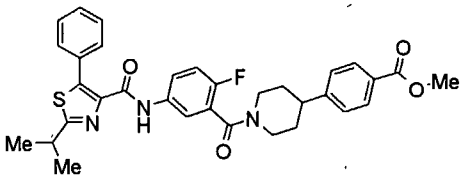
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.55 - 1.67 (2 H, m), 1.69 - 1.83 (1 H, m), 1.84 - 1.95 (1 H, m), 2.81 - 2.96 (2 H, m), 3.09 - 3.22 (1 H, m), 3.42 - 3.55 (1 H, m), 4.64 (1 H, d, J=12.81 Hz), 7.12 - 7.31 (3 H, m), 7.34 - 7.45 (4 H, m), 7.53 - 7.67 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.29 Hz), 8.10 (1 H, s), 9.83 (1 H, s), 12.82 (1 H, br. s.)

実施例594

4-[1-(2-フルオロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸



(1) 4-[1-(2-フルオロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル

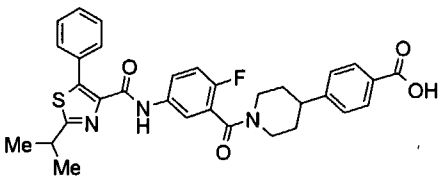


実施例553-(4)で得られた2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(141.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(0.07 ml)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に実施例593-(2)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(225.0 mg)およびトリエチルアミン(0.2 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で2時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－3:2)〕で精製することにより、4-[1-(2-フルオロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(180.0 mg)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=6.97 Hz), 1.68 - 1.85 (3 H, m), 1.94 - 2.03 (1 H, m), 2.78 - 2.91 (2 H, m), 3.03 - 3.25 (1 H, m), 3.31 (1 H, dt, J=13.85, 6.83 Hz), 3.69 - 3.78 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.87 - 4.99 (1 H, m), 7.05 (1 H, t, J=8.95 Hz), 7.20 - 7.33 (3 H,

m), 7.34 - 7.50 (3 H, m), 7.56 - 7.63 (2 H, m), 7.65 - 7.71 (1 H, m), 7.72 - 7.81 (1 H, m), 7.98 (1 H, d, J=8.48 Hz), 9.53 (1 H, s)

(2) 4-[1-(2-フルオロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸

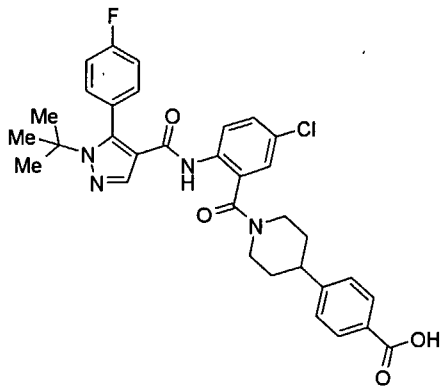


実施例594-(1)で得られた4-[1-(2-フルオロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(180.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、60℃で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-[1-(2-フルオロ-5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸(158.1 mg)を得た。

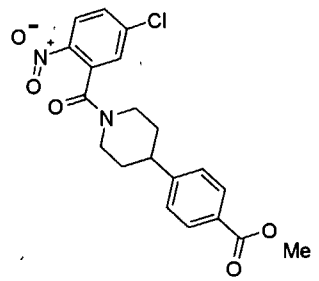
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.82 Hz), 1.50 - 1.65 (2 H, m), 1.71 - 1.83 (1 H, m), 1.84 - 1.95 (1 H, m), 2.83 - 2.98 (2 H, m), 3.12 - 3.29 (1 H, m), 3.33 - 3.42 (1 H, m), 3.54 (1 H, d, J=11.36 Hz), 4.66 (1 H, d, J=12.49 Hz), 7.27 (1 H, t, J=8.90 Hz), 7.36 - 7.45 (5 H, m), 7.51 - 7.59 (2 H, m), 7.73 - 7.85 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.33 Hz), 10.37 (1 H, s), 12.80 (1 H, br. s.)

実施例595

4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-5-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



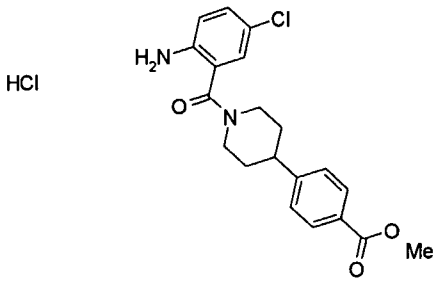
(1) 4-[1-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



5-クロロ-2-ニトロ安息香酸 (1.00 g)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (1.10 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (1.40 g) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.10 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を室温で2時間攪拌した。減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-[1-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル (1.27 g) を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60 - 2.13 (4 H, m), 2.77 - 3.07 (2 H, m), 3.14 - 3.29 (1 H, m), 3.42 - 3.58 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.83 - 4.99 (1 H, m), 7.24 - 7.32 (2 H, m), 7.35 - 7.46 (1 H, m), 7.54 (1 H, dd, J=8.76, 2.17 Hz), 8.00 (2 H, d, J=7.91 Hz), 8.18 (1 H, d, J=8.85 Hz)

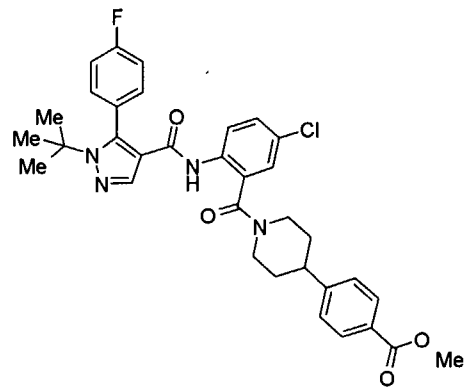
(2) 4-[1-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩



実施例595-(1)で得られた4-[1-(5-クロロ-2-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル(1.27 g)をエタノール(15 ml)および水(3 ml)に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(0.18 g)および鉄(0.90 g)を加え、90℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した後、ジエチルエーテルを加えた。結晶をろ取することにより、4-[1-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(0.82 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 - 1.87 (4 H, m), 2.78 - 3.13 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 5.05 (4 H, br. s.), 6.83 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.14 - 7.21 (2 H, m), 7.45 (2 H, d, J=8.29 Hz), 7.90 (2 H, d, J=8.29 Hz)

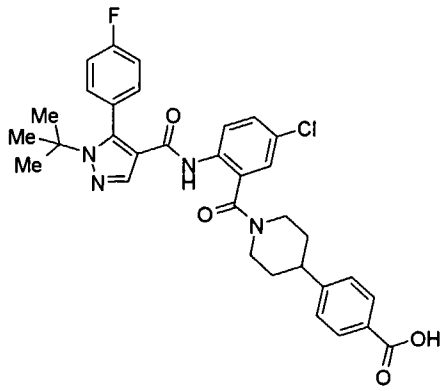
(3) 4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-5-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(150.0 mg)をTHF(5 ml)に溶解させ、DMF(10 μl)およびオキザリルクロリド(0.07 ml)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液に実施例595-(2)で得られた4-[1-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(233.0 mg)およびトリエチルアミン(0.2 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で3時間撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-5-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(146.6 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.50 - 1.65 (3 H, m), 1.75 - 1.93 (1 H, m), 2.57 - 2.89 (2 H, m), 2.90 - 3.14 (1 H, m), 3.17 - 3.61 (1 H, m), 3.81 - 3.86 (3 H, m), 4.40 - 4.70 (1 H, m), 6.94 - 7.52 (9 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.29 Hz), 8.02 - 8.16 (1 H, m), 9.45 (1 H, br. s.)

(4) 4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-5-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

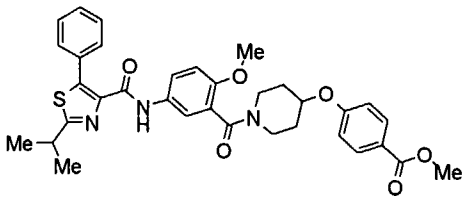


実施例595-(3)で得られた4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-5-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(146.6 mg)のメタノール(2 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、50℃で6時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[2-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-5-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(119.2 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 - 1.41 (9 H, m), 1.45 - 1.71 (3 H, m), 1.76 - 1.91 (1 H, m), 2.58 - 3.10 (4 H, m), 4.47 - 4.61 (1 H, m), 7.00 - 7.54 (9 H, m), 7.87 (2 H, d, J=7.95 Hz), 8.11 (1 H, s), 9.42 (1 H, br. s.), 12.80 (1 H, br. s.)

実施例596

4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル

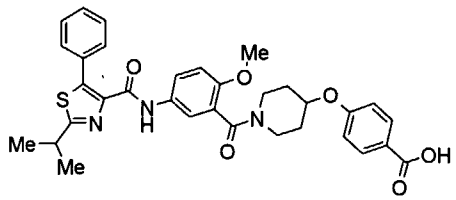


実施例591-(2)で得られた5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシ安息香酸(150.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(103.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(87.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(110.0 mg)およびトリエチルアミン(60 μl)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、酢酸エチル－n-ヘキサン－ジイソプロピルエーテルで再結晶し、4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(202.9 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (6 H, d, J=7.16 Hz), 1.64 - 2.13 (4 H, m), 3.06 - 3.39 (1 H, m), 3.11 - 3.38 (1 H, m), 3.44 - 3.59 (1 H, m), 3.65 - 4.07 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.59 - 4.69 (1 H, m), 6.86 (1 H, d, J=8.67 Hz), 6.92 (2 H, d, J=7.91 Hz), 7.35 - 7.53 (4 H, m), 7.54 - 7.86 (4 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.67 Hz), 9.41 (1 H, s)

実施例597

4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸

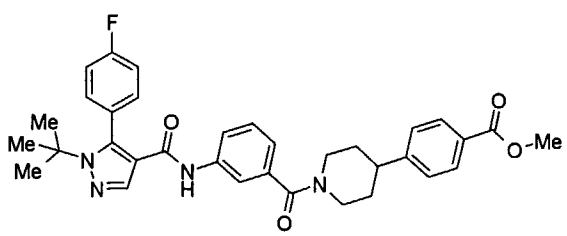


実施例596で得られた4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル（192.9 mg）のメタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（0.5 ml）を加え、室温で20時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{[1-(5-{[(2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸（152.3 mg）を得た。

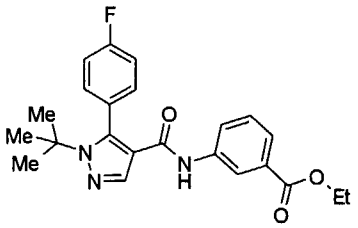
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (6 H, d, J=6.78 Hz), 1.45 - 1.70 (2 H, m), 1.84 - 1.97 (1 H, m), 1.97 - 2.09 (1 H, m), 3.10 - 3.25 (1 H, m), 3.23 - 3.50 (3 H, m), 3.78 (3 H, s), 3.96 - 4.11 (1 H, m), 4.71 - 4.81 (1 H, m), 6.99 - 7.12 (3 H, m), 7.37 - 7.46 (3 H, m), 7.52 - 7.62 (3 H, m), 7.66 - 7.76 (1 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.67 Hz), 10.18 (1 H, s), 12.61 (1 H, br. s.)

実施例598

4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



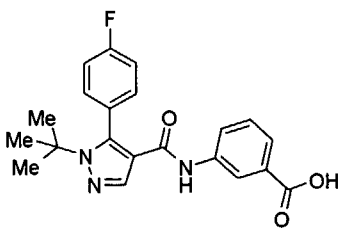
(1) 3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.00 g)をTHF(30 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(500 μl)を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF(30 ml)に溶解した。この溶液に3-アミノ安息香酸エチル(0.63 g)およびトリエチルアミン(1.6 ml)を氷冷下で加えた。反応液を室温で3時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、残渣を酢酸エチルで再結晶し、3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル(1.30 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (3 H, t, J=7.19 Hz), 1.48 (9 H, s), 4.35 (2 H, q, J=7.19 Hz), 6.76 (1 H, s), 7.33 (3 H, t, J=8.52 Hz), 7.47 - 7.54 (3 H, m), 7.57 - 7.64 (1 H, m), 7.67 - 7.72 (1 H, m), 8.08 (1 H, s)

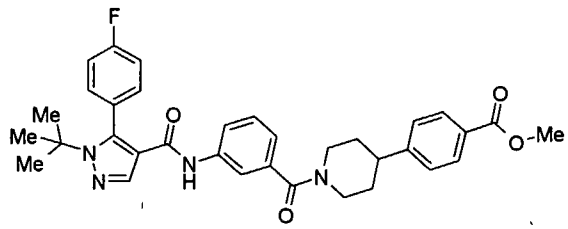
(2) 3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸



実施例598-(1)で得られた3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸エチル(1.30 g)のエタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(0.93 g)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (9 H, s), 7.21 - 7.31 (2 H, m), 7.33 - 7.46 (3 H, m), 7.58 (1 H, ddd, J=7.77, 1.37, 1.22 Hz), 7.79 (1 H, ddd, J=8.15, 2.21, 1.13 Hz), 8.15 (1 H, s), 8.19 (1 H, t, J=1.88 Hz), 9.82 (1 H, s), 12.91 (1 H, br. s.)

(3) 4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



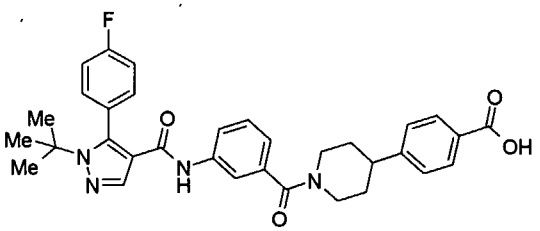
実施例598-(2)で得られた3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(150.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(86.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(92.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(115.0 mg)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[3-({[1-

tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（165.2 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.61 - 2.09 (4 H, m), 2.69 - 2.95 (2 H, m), 3.01 - 3.23 (1 H, m), 3.74 - 3.99 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.75 - 4.95 (1 H, m), 6.75 (1 H, s), 7.04 (1 H, ddd, J=8.10, 2.17, 1.04 Hz), 7.09 (1 H, dt, J=7.68, 1.25 Hz), 7.23 - 7.37 (6 H, m), 7.49 (2 H, dd, J=8.85, 5.27 Hz), 8.00 (2 H, d, J=8.48 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例599

4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



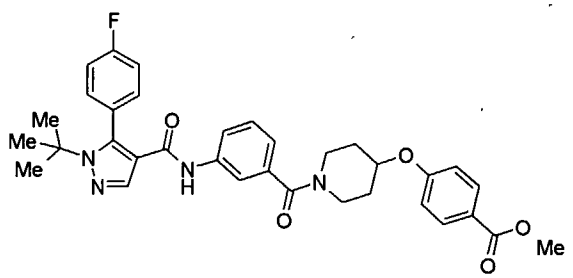
実施例598-(3)で得られた4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（152.5 mg）のメタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（134.5 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.45 - 1.94 (4 H, m), 2.80 - 2.95 (2 H, m), 3.05 - 3.19 (1 H, m), 3.53 - 3.82 (1 H, m), 4.48

- 4.75 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, J=7.57 Hz), 7.20 - 7.36 (3 H, m), 7.36 - 7.48 (4 H, m), 7.54 - 7.65 (2 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.11 (1 H, s), 9.74 (1 H, s), 12.81 (1 H, br. s.)

実施例600

4-({1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



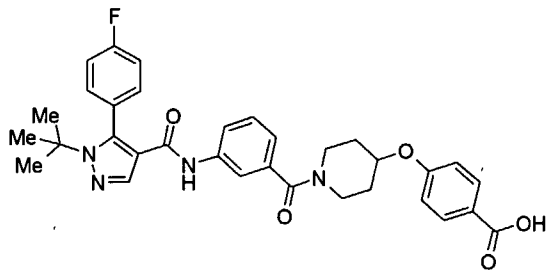
実施例598-(2)で得られた3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸(150.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(106.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(92.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(115.0 mg)およびトリエチルアミン(0.31 ml)を加え、室温で13時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-({1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル(172.3 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.68 - 2.13 (4 H, m), 3.31 - 3.47 (1 H, m), 3.57 - 3.73 (1 H, m), 3.72 - 3.94 (2 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.64 - 4.72 (1 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.87 - 7.00 (3 H, m),

7.08 (1 H, d, J=7.72 Hz), 7.22 - 7.35 (3 H, m), 7.40 - 7.45 (1 H, m), 7.45 - 7.54 (2 H, m), 7.99 (2 H, d, J=8.85 Hz), 8.07 (1 H, s)

実施例601

4-({1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸

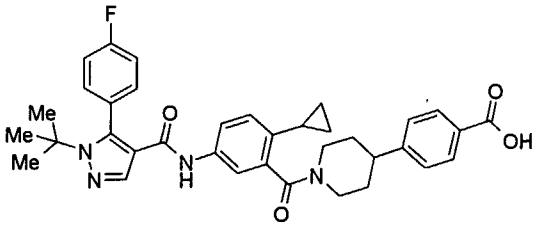


実施例600で得られた4-({1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (162.1 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテルで再結晶することにより、4-({1-[3-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸 (130.4 mg) を得た。

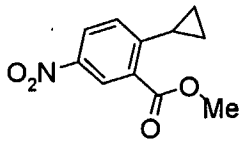
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.56 - 1.70 (2 H, m), 1.95 - 2.09 (2 H, m), 3.27 - 3.42 (2 H, m), 3.44 - 3.69 (1 H, m), 3.86 - 4.12 (1 H, m), 4.69 - 4.85 (1 H, m), 7.02 - 7.09 (3 H, m), 7.19 - 7.36 (3 H, m), 7.43 (2 H, dd, J=8.71, 5.68 Hz), 7.56 - 7.64 (2 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.71 Hz), 8.10 (1 H, s), 9.73 (1 H, s), 12.58 (1 H, br. s.)

実施例602

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



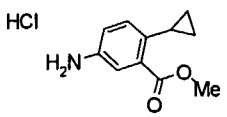
(1) 2-シクロプロピル-5-ニトロ安息香酸メチル



2-ブロモ-5-ニトロ安息香酸メチル (6.50 g)、シクロプロピルボロン酸 (2.60 g)、酢酸パラジウム (280 mg)、トリシクロヘキシルホスフィン (700 mg)、およびリン酸カリウム (10.60 g) のトルエン (100 ml) および水 (10 ml) の混合溶液を窒素雰囲気下 100℃で 13 時間攪拌した。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。酢酸エチル層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た。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル (9:1－4:1)〕で精製し、2-シクロプロピル-5-ニトロ安息香酸メチル (4.50 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.80 - 0.92 (2 H, m), 1.15 - 1.24 (2 H, m), 2.83 - 2.92 (1 H, m), 3.98 (3 H, s), 7.07 (1 H, d, J=8.67 Hz), 8.22 (1 H, dd, J=8.76, 2.54 Hz), 8.67 (1 H, d, J=2.45 Hz)

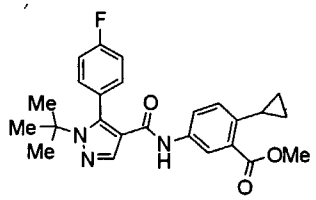
(2) 5-アミノ-2-シクロプロピル安息香酸メチル塩酸塩



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（0.50g）の酢酸エチル（25 ml）懸濁液に、実施例602-(1)で得られた2-シクロプロピル-5-ニトロ安息香酸メチル（4.50 g）の酢酸エチル（25 ml）溶液を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した後、結晶をろ取することにより5-アミノ-2-シクロプロピル安息香酸メチル塩酸塩（4.40 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.64 - 0.71 (2 H, m), 0.93 - 1.02 (2 H, m), 2.51 - 2.58 (1 H, m), 3.87 (3 H, s), 7.10 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.36 (1 H, dd, J=8.38, 2.35 Hz), 7.60 (1 H, d, J=2.26 Hz)

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸メチル

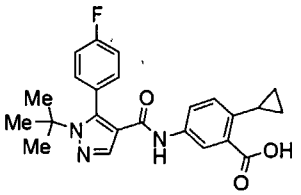


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.50 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（20 μl）のテトラヒドロフラン（20 ml）にオキザリルクロリド（250 μl）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、実施例602-(2)で得られた5-アミノ-2-シクロプロピル安息香酸メチル塩酸塩（0.43 g)、テトラヒドロフラン（10 ml）及びトリエチルアミン（0.80 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-

フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸メチル (0.66 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.55 - 0.66 (2 H, m), 0.88 - 0.97 (2 H, m), 1.48 (9 H, s), 2.50 - 2.60 (1 H, m), 3.88 (3 H, s), 6.64 (1 H, s), 6.87 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.24 - 7.35 (3 H, m), 7.43 - 7.52 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

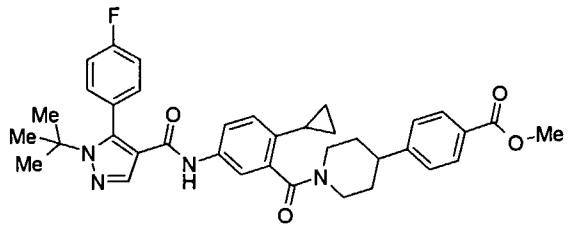
(4) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸



実施例602-(3) で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸メチル (0.40 g) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で13時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸 (0.31 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.53 - 0.64 (2 H, m), 0.83 - 0.93 (2 H, m), 1.38 (9 H, s), 2.53 - 2.62 (1 H, m), 6.87 (1 H, d, J=8.71 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.90 Hz), 7.36 - 7.46 (2 H, m), 7.57 (1 H, dd, J=8.33, 2.27 Hz), 7.93 (1 H, d, J=2.27 Hz), 8.11 (1 H, s), 9.65 (1 H, s), 12.84 (1 H, br. s.)

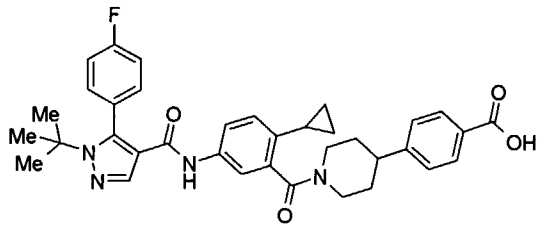
(5) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



実施例602-(4)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸(155.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(81.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(85.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(107.0 mg)を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(203.6 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.43 - 0.60 (1 H, m), 0.65 - 0.85 (1 H, m), 0.84 - 1.00 (2 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.53 - 1.65 (2 H, m), 1.70 - 1.85 (2 H, m), 1.92 - 2.05 (1 H, m), 2.77 - 2.90 (2 H, m), 2.97 - 3.19 (1 H, m), 3.62 (1 H, d, J=13.94 Hz), 3.91 (3 H, d, J=5.09 Hz), 4.96 (1 H, d, J=11.30 Hz), 6.64 (1 H, s), 6.71 - 6.84 (2 H, m), 6.98 - 7.07 (1 H, m), 7.22 - 7.34 (4 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.57, 5.18 Hz), 7.90 - 8.14 (3 H, m)

(6) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

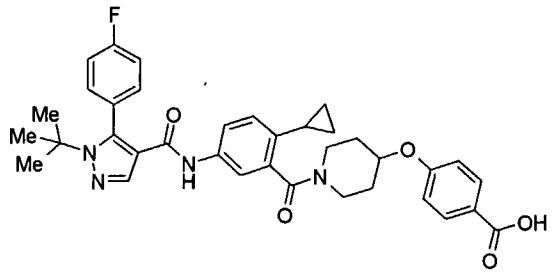


実施例602-(5)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（203.6 mg）のメタノール（5 ml）及びテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（1.5 ml）を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（112.3 mg）を得た。

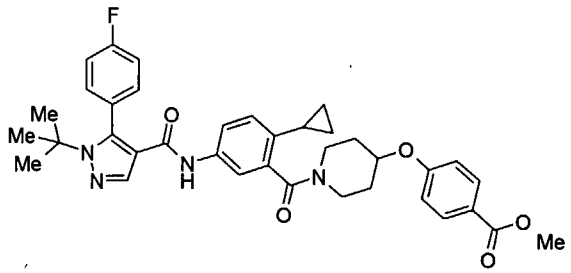
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.65 - 0.78 (1 H, m), 0.82 - 1.18 (3 H, m), 1.57 (9 H, s), 1.60 - 1.98 (3 H, m), 2.00 - 2.10 (1 H, m), 2.99 - 3.14 (2 H, m), 3.27 - 3.41 (1 H, m), 3.58 - 3.70 (2 H, m), 4.85 - 4.95 (1 H, m), 7.00 (1 H, dd, J=8.57, 4.43 Hz), 7.40 - 7.50 (2 H, m), 7.52 - 7.71 (6 H, m), 8.07 (2 H, dd, J=8.29, 5.27 Hz), 8.29 (1 H, d, J=4.71 Hz), 9.81 (1 H, d, J=6.78 Hz), 12.78 (1 H, br. s.)

実施例603

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



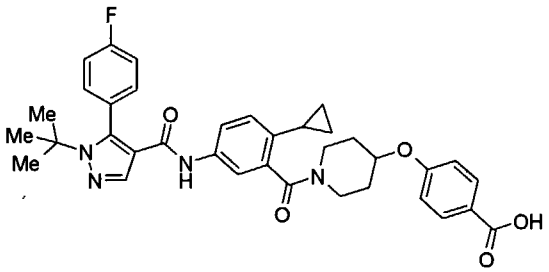
(1) 4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル



実施例602-(4)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピル安息香酸(190.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩(122.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(104.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(130.0 mg)およびトリエチルアミン(0.13 ml)を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル(270.0 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.42 - 0.60 (1 H, m), 0.67 - 0.82 (1 H, m), 0.83 - 0.96 (2 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.63 - 2.11 (5 H, m), 3.13 - 3.31 (1 H, m), 3.44 - 3.55 (1 H, m), 3.72 - 3.86 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.92 - 4.06 (1 H, m), 4.57 - 4.75 (1 H, m), 6.62 (1 H, s), 6.67 - 7.08 (5 H, m), 7.18 - 7.36 (2 H, m), 7.41 - 7.54 (2 H, m), 7.99 (2 H, d, J=8.67 Hz), 8.03 - 8.09 (1 H, m)

(2) 4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



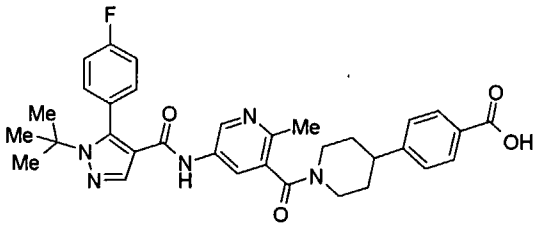
実施例603-(1)で得られた4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル(270.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-シクロプロピルベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸(221.5 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.47 - 0.57 (1 H, m), 0.65 - 0.77 (1 H, m), 0.82 - 0.94 (2 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.44 - 1.82 (3 H, m), 1.83 - 1.96 (1 H, m), 1.99 - 2.14 (1 H, m), 3.07 - 3.55 (3 H, m), 4.02 -

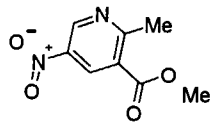
4.14 (1 H, m), 4.71 - 4.81 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.05 (2 H, d, J=8.67 Hz), 7.26 (2 H, td, J=8.85, 3.58 Hz), 7.35 - 7.49 (4 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.10 Hz), 8.08 (1 H, d, J=4.14 Hz), 9.60 (1 H, d, J=4.14 Hz), 12.62 (1 H, br. s.)

実施例604

4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



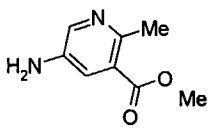
(1) 2-メチル-5-ニトロニコチン酸メチル



J. M. Hoffman et al., J. Org. Chem. 1984, 49, 193-195 に記載の方法で(1-ホルミル-1-ニトロ-2-オキソエチル)ナトリウム一水和物 (1.40 g) およびメチル (2E)-3-アミノブタ-2-エノアート (1.00 g) から、2-メチル-5-ニトロニコチン酸メチル (0.80 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.98 (3 H, s), 4.00 (3 H, s), 8.97 (1 H, d, J=2.64 Hz), 9.42 (1 H, d, J=2.64 Hz)

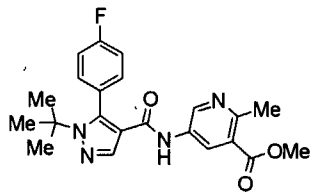
(2) 5-アミノ-2-メチルニコチン酸メチル



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（0.10g）の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、実施例604-(1)で得られた2-メチル-5-ニトロニコチン酸メチル（0.80 g）を加え、水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、5-アミノ-2-メチルニコチン酸メチル（0.56 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.70 (3 H, s), 3.68 (2 H, br. s.), 3.90 (3 H, d, J=1.32 Hz), 7.52 (1 H, d, J=2.45 Hz), 8.12 (1 H, d, J=2.45 Hz)

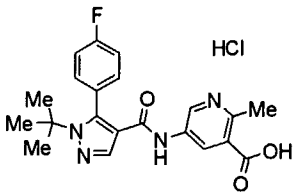
(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルニコチン酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.20 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（20 μl）のテトラヒドロフラン（10 ml）にオキザリルクロリド（100 μl）を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、実施例604-(2)で得られた 5-アミノ-2-メチルニコチン酸メチル（0.13 g）及びトリエチルアミン（0.21 ml）を加え、室温で13時間撹拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルニコチン酸メチル（0.26 g）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 2.72 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 6.68 (1 H, s), 7.32 (2 H, t, J=8.52 Hz), 7.46 - 7.54 (2 H, m), 7.98 (1 H, d, J=2.65 Hz), 8.09 (1 H, s), 8.41 (1 H, d, J=2.65 Hz)

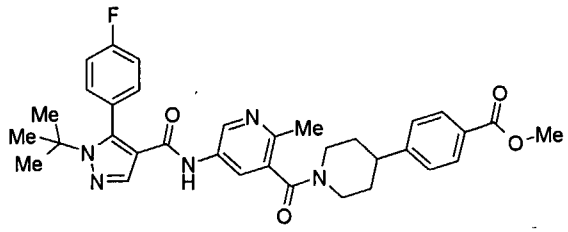
(4) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルニコチン酸塩酸塩



実施例604-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルニコチン酸メチル (263.0 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、室温で14時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合液で抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸を加えて析出した固体をろ取して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルニコチン酸塩酸塩 (249.8 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 2.60 (3 H, s), 7.26 (2 H, t, J=8.95 Hz), 7.42 (2 H, dd, J=8.85, 5.46 Hz), 8.15 (1 H, s), 8.29 (1 H, br. s.), 8.67 (1 H, d, J=2.45 Hz), 9.86 (1 H, s)

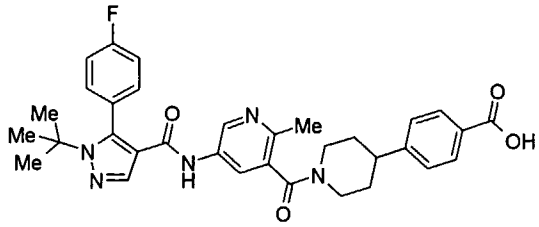
(5) 4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



実施例604-(4)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルニコチン酸塩酸塩(249.8 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(127.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(133.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(167.0 mg)およびトリエチルアミン(120.0 μl)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を0.5N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(289.7 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 1.68 - 1.83 (3 H, m), 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.39 - 2.54 (3 H, m), 2.78 - 2.91 (2 H, m), 3.05 - 3.19 (1 H, m), 3.50 - 3.61 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 4.87 - 4.97 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 7.20 - 7.36 (4 H, m), 7.50 (2 H, dd, J=8.95, 5.18 Hz), 7.68 - 7.78 (1 H, m), 7.94 - 8.06 (3 H, m), 8.07 (1 H, s)

(6) 4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸

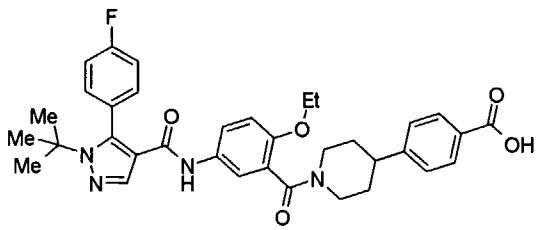


実施例604-(5)で得られた4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(289.7 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-(1-{[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-メチルピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸(237.8 mg)を得た。

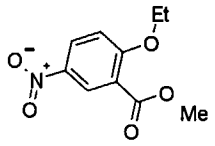
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.41 - 1.82 (3 H, m), 1.84 - 1.97 (1 H, m), 2.23 - 2.44 (3 H, m), 2.81 - 2.95 (2 H, m), 3.11 - 3.27 (2 H, m), 4.62 - 4.71 (1 H, m), 7.22 - 7.30 (2 H, m), 7.33 - 7.47 (4 H, m), 7.84 - 7.91 (3 H, m), 8.14 (1 H, s), 8.62 (1 H, br. s.), 9.93 (1 H, s), 12.80 (1 H, br. s.)

実施例605

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



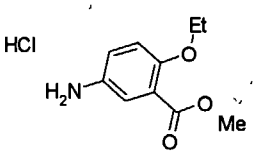
(1) 2-エトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル



2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（1.00 g）および炭酸カリウム（1.80 g）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液を60℃で1時間攪拌した。反応液に、ヨードエタン（0.45 ml）とヨウ化カリウム（8.0 mg）を加え、90℃で23時間攪拌した。ろ過により反応液から固体を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶し、2-エトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（0.83 g）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.52 (3 H, t, J=6.97 Hz), 3.93 (3 H, s), 4.24 (2 H, q, J=6.97 Hz), 7.04 (1 H, d, J=9.42 Hz), 8.34 (1 H, dd, J=9.23, 2.83 Hz), 8.69 (1 H, d, J=2.83 Hz)

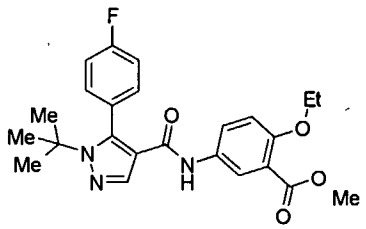
(2) 5-アミノ-2-エトキシ安息香酸メチル塩酸塩



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（0.20 g）の酢酸エチル（10 ml）懸濁液に、実施例605-(1)で得られた2-エトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（0.83 g）を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した後、結晶をろ取することにより5-アミノ-2-エトキシ安息香酸メチル塩酸塩（0.72 g）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32 (3 H, t, J=6.97 Hz), 3.81 (3 H, s), 4.10 (2 H, q, J=6.84 Hz), 7.23 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.47 (1 H, dd, J=8.85, 2.83 Hz), 7.60 (1 H, d, J=2.83 Hz), 9.91 (3 H, br. s.)

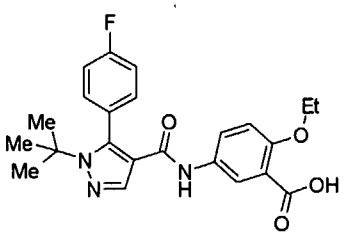
(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシ安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.81 g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20 μl)のテトラヒドロフラン(20 ml)にオキザリルクロリド(400 μl)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、実施例605-(2)で得られた5-アミノ-2-エトキシ安息香酸メチル塩酸塩(0.72 g)及びトリエチルアミン(1.3 ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシ安息香酸メチル(1.30 g)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (3 H, t, J=6.97 Hz), 1.47 (9 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.05 (2 H, q, J=6.78 Hz), 6.62 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.27 - 7.38 (3 H, m), 7.40 - 7.53 (3 H, m), 8.05 (1 H, s)

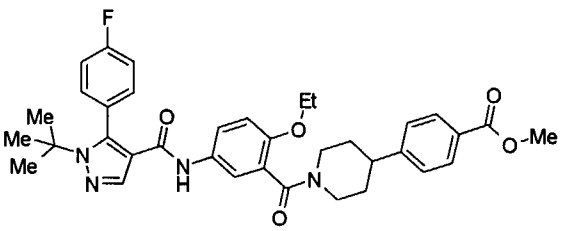
(4) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシ安息香酸



実施例605-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシ安息香酸メチル(500.0 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシ安息香酸(458.5 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (3 H, t, J=6.82 Hz), 1.38 (9 H, s), 4.02 (2 H, q, J=6.82 Hz), 7.00 (1 H, d, J=9.09 Hz), 7.25 (2 H, t, J=8.71 Hz), 7.34 - 7.50 (2 H, m), 7.61 (1 H, dd, J=9.09, 2.65 Hz), 7.83 (1 H, d, J=2.65 Hz), 8.09 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 12.50 (1 H, br. s.)

(5) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

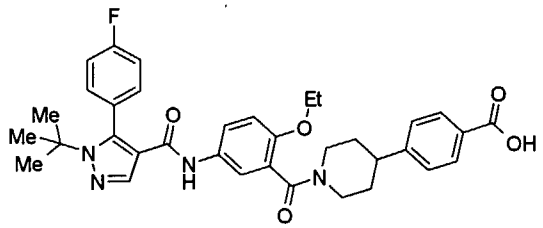


実施例605-(4)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシ安息香酸(150.0 mg)、

4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (77.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (80.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (100.0 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (199.4 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.28 - 1.42 (3 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.70 - 1.83 (3 H, m), 1.91 - 2.02 (1 H, m), 2.74 - 2.88 (2 H, m), 2.94 - 3.19 (1 H, m), 3.53 - 3.65 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.95 - 4.09 (2 H, m), 4.94 (1 H, br. s.), 6.67 (1 H, s), 6.76 (1 H, dd, J=8.95, 1.60 Hz), 7.00 (1 H, d, J=2.07 Hz), 7.10 - 7.34 (5 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.76, 5.18 Hz), 7.99 (2 H, dd, J=8.19, 3.49 Hz), 8.04 (1 H, s)

(6) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



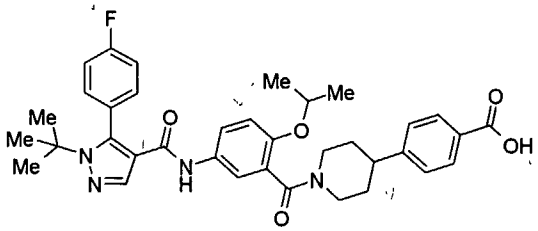
実施例605-(5) で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (199.4 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢

酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-エトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (190.3 mg) を得た。

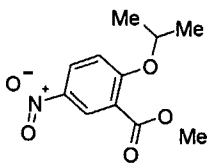
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.35 (3 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.45 - 1.78 (3 H, m), 1.81 - 1.93 (1 H, m), 2.69 - 2.94 (2 H, m), 2.95 - 3.21 (1 H, m), 3.35 - 3.47 (1 H, m), 3.96 - 4.07 (2 H, m), 4.62 - 4.70 (1 H, m), 6.96 (1 H, d, J=8.33 Hz), 7.25 (2 H, t, J=8.71 Hz), 7.31 - 7.54 (6 H, m), 7.87 (2 H, t, J=7.19 Hz), 8.08 (1 H, s), 9.56 (1 H, d, J=4.92 Hz), 12.79 (1 H, br. s.)

実施例606

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



(1) 2-イソプロポキシ-5-ニトロ安息香酸メチル

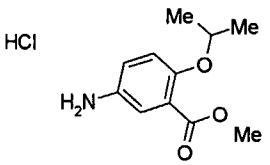


2-ヒドロキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (1.00 g) および炭酸カリウム (1.80 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を60℃で1時間攪拌した。反応液に、2-ヨードプロパン (0.56 ml) とヨウ化カリウム (8.0 mg) を加え、90℃で18時間攪拌した。ろ過により反応液から固体を除去し、ろ液を

減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られ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：n-ヘキサン－酢酸エチル (9:1－8:2)〕で精製し、2-イソプロポキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (0.78 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (6 H, d, J=6.03 Hz), 3.92 (3 H, s), 4.65 - 4.83 (1 H, m), 7.04 (1 H, d, J=9.42 Hz), 8.32 (1 H, dd, J=9.23, 3.01 Hz), 8.67 (1 H, d, J=3.01 Hz)

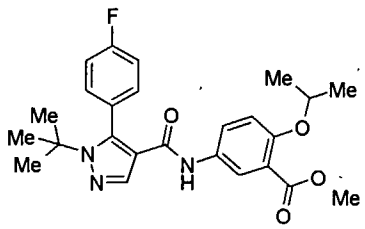
(2) 5-アミノ-2-イソプロポキシ安息香酸塩酸塩



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素 (50%水含有) (0.20 g) の酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、実施例606-(1) で得られた2-イソプロポキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (0.78 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した後、結晶をろ取することにより、5-アミノ-2-イソプロポキシ安息香酸塩酸塩 (0.71 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (6 H, d, J=6.03 Hz), 3.80 (3 H, s), 4.61 (1 H, dt, J=12.15, 6.17 Hz), 7.22 (1 H, d, J=9.04 Hz), 7.34 - 7.41 (1 H, m), 7.51 (1 H, d, J=2.83 Hz), 9.54 (3 H, br. s.)

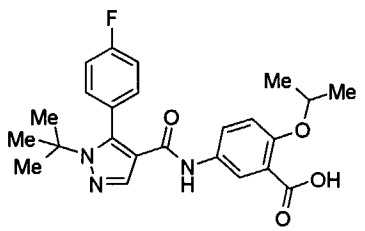
(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシ安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.32 g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(20 μl)のテトラヒドロフラン(10 ml)にオキザリルクロリド(154 μl)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、実施例606-(2)で得られた5-アミノ-2-イソプロポキシ安息香酸塩酸塩(0.30 g)及びトリエチルアミン(0.5 ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシ安息香酸メチル(0.49 g)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (6 H, d, J=6.06 Hz), 1.47 (9 H, s), 3.85 (3 H, s), 4.41 - 4.52 (1 H, m), 6.61 (1 H, s), 6.86 (1 H, d, J=9.09 Hz), 7.24 - 7.33 (3 H, m), 7.40 - 7.51 (3 H, m), 8.05 (1 H, s)

(4) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシ安息香酸

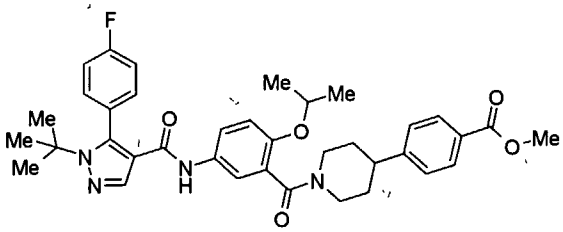


実施例606-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシ安息香酸メチル

(0.49 g) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルで再結晶して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシ安息香酸 (0.37 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (6 H, d, J=6.06 Hz), 1.38 (9 H, s), 4.53 (1 H, dt, J=12.02, 5.92 Hz), 7.02 (1 H, d, J=9.09 Hz), 7.25 (2 H, t, J=8.90 Hz), 7.41 (2 H, dd, J=8.71, 5.68 Hz), 7.60 (1 H, dd, J=9.09, 2.65 Hz), 7.81 (1 H, d, J=3.03 Hz), 8.09 (1 H, s), 9.60 (1 H, s), 12.47 (1 H, br. s.)

(5) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

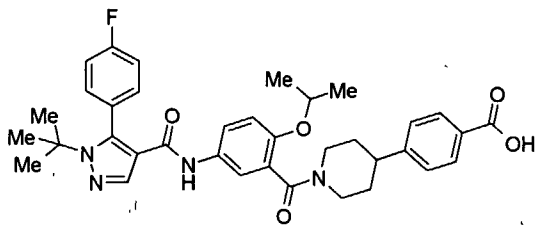


実施例606-(4) で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシ安息香酸 (150.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (75.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (75.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (100.0 mg) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ

過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（200.2 mg）を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 - 1.36 (6 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.61 - 1.90 (3 H, m), 1.90 - 2.01 (1 H, m), 2.73 - 2.88 (2 H, m), 2.91 - 3.20 (1 H, m), 3.51 - 3.66 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=1.13 Hz), 4.34 - 4.58 (1 H, m), 4.86 - 4.98 (1 H, m), 6.66 (1 H, s), 6.78 (1 H, dd, J=8.95, 5.56 Hz), 6.93 - 7.06 (1 H, m), 7.12 - 7.35 (5 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.57, 5.37 Hz), 7.99 (2 H, dd, J=8.29, 2.26 Hz), 8.04 (1 H, s)

(6) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



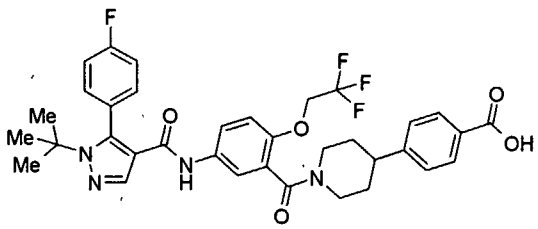
実施例606-(5)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（200.2 mg）のメタノール（3 ml）及びテトラヒドロフラン（3 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（0.5 ml）を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-

4-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソプロポキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸（154.2 mg）を得た。

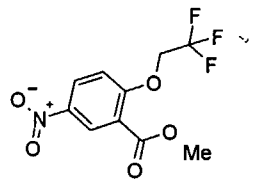
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.28 (6 H, m), 1.38 (9 H, s), 1.43 - 1.80 (3 H, m), 1.82 - 1.93 (1 H, m), 2.66 - 3.23 (3 H, m), 3.37 - 3.50 (1 H, m), 4.48 - 4.60 (1 H, m), 4.60 - 4.73 (1 H, m), 6.97 (1 H, dd, J=8.71, 6.06 Hz), 7.18 - 7.53 (8 H, m), 7.87 (2 H, t, J=7.57 Hz), 8.07 (1 H, s), 9.56 (1 H, d, J=6.44 Hz), 12.78 (1 H, s)

実施例607

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



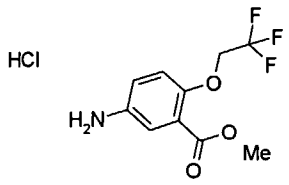
(1) 5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル



2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル（350.0 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（500.0 mg）および2,2,2-トリフルオロエタノール（230.0 μl）を加え、80℃で22時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた。30分間撹拌した後、析出した固体をろ取することにより、5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル（278.5 mg）を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.96 (3 H, s), 4.53 (2 H, q, J=7.72 Hz), 7.07 (1 H, d, J=9.23 Hz), 8.39 (1 H, dd, J=9.14, 2.92 Hz), 8.76 (1 H, d, J=3.01 Hz)

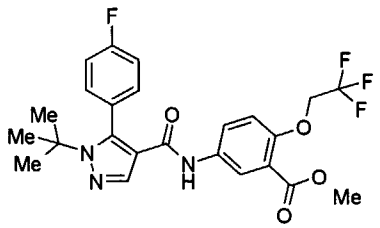
(2) 5-アミノ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル塩酸塩



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素 (50%水含有) (0.10 g) の酢酸エチル (10 ml) 懸濁液に、実施例606-(1) で得られた5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル (278.5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した後、結晶をろ取することにより、5-アミノ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (244.6 mg) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.81 (3 H, s), 4.79 (2 H, q, J=8.85 Hz), 7.24 - 7.31 (1 H, m), 7.36 - 7.42 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, J=2.64 Hz)

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル

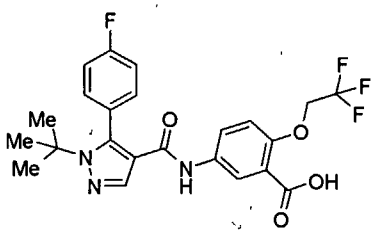


実施例2-(2) で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (225.0 mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10 μl) のテトラヒドロフラン (10 ml) にオキザリルクロリド (110 μl) を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン

(20 ml) に溶解し、実施例606-(2) で得られた5-アミノ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル塩酸塩 (245.0 mg) 及びトリエチルアミン (360 μl) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル (294.2 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 3.88 (3 H, s), 4.34 (2 H, q, J=8.29 Hz), 6.69 (1 H, s), 6.91 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.27 - 7.36 (2 H, m), 7.40 (1 H, d, J=2.64 Hz), 7.45 - 7.52 (3 H, m), 8.06 (1 H, s)

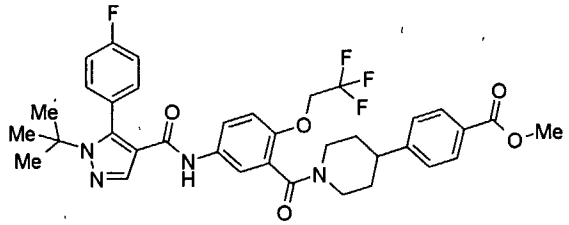
(4) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸



実施例606-(3) で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸メチル (294.2 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N 塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルで再結晶して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸 (177.8 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 4.69 (2 H, q, J=8.71 Hz), 7.11 (1 H, d, J=9.09 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.90 Hz), 7.41 (2 H, dd, J=8.71, 5.68 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=9.09, 2.65 Hz), 7.91 (1 H, d, J=2.65 Hz), 8.11 (1 H, s), 9.70 (1 H, s), 12.83 (1 H, br. s.)

(5) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

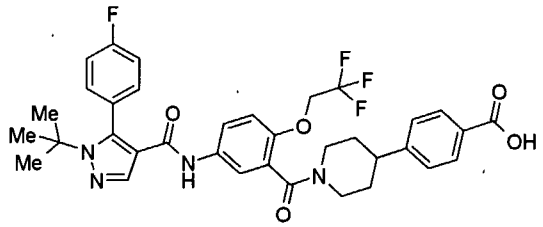


実施例606-(4)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)安息香酸(177.8 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(81.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(85.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(110.0 mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(217.6 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.60 - 1.85 (3 H, m), 1.90 - 2.05 (1 H, m), 2.74 - 2.89 (2 H, m), 2.93 - 3.20 (1 H, m), 3.50 - 3.60 (1 H, m), 3.90 (3 H, s), 4.27 - 4.39 (2 H, m), 4.85 - 4.95 (1 H, m), 6.72 (1 H, s), 6.82 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.08 - 7.11 (1 H, m), 7.12

- 7.35 (5 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.7, 5.3 Hz), 7.99 (2 H, dd, J=7.6, 5.7 Hz), 8.04 (1 H, s)

(6) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

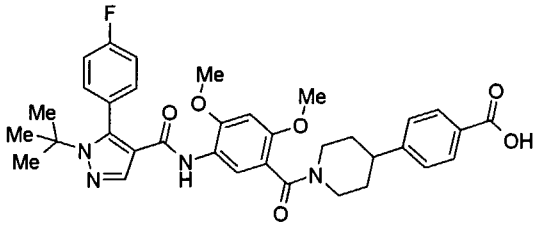


実施例606-(5)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (217.6 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (192.6 mg) を得た。

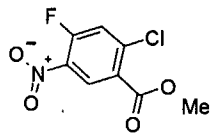
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.40 - 1.75 (3 H, m), 1.81 - 1.93 (1 H, m), 2.66 - 2.97 (2 H, m), 3.02 - 3.15 (1 H, m), 3.35 - 3.47 (1 H, m), 4.57 - 4.89 (3 H, m), 7.11 (1 H, d, J=8.71 Hz), 7.22 - 7.33 (3 H, m), 7.33 - 7.60 (5 H, m), 7.87 (2 H, d, J=6.82 Hz), 8.09 (1 H, s), 9.66 (1 H, d, J=4.54 Hz), 12.81 (1 H, br. s.)

実施例608

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



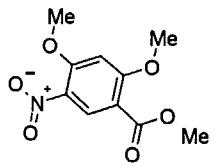
(1) 2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル



2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (5.00 g)、ヨードメタン (1.7 ml)、および炭酸カリウム (3.50 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル (3.60 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.99 (3 H, s), 7.46 (1 H, d, J=10.17 Hz), 8.68 (1 H, d, J=7.91 Hz)

(2) 2,4-ジメトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル

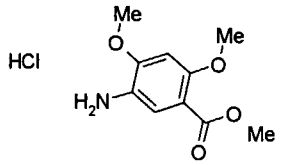


実施例608-(1) で得られた2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル (1.00 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド(420.0 mg) を加え、80℃で24時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:4)〕で精製し、2,4-ジメトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（300.9 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.89 (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 4.05 (3 H, s), 6.53 (1 H, s), 8.62 (1 H, s)

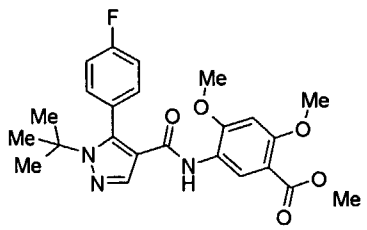
(3) 5-アミノ-2,4-ジメトキシ安息香酸メチル塩酸塩



窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（0.10 g）の酢酸エチル（5 ml）懸濁液に、実施例607-(2)で得られた2,4-ジメトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（300.9 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30 分撹拌した後、結晶をろ取することにより、5-アミノ-2,4-ジメトキシ安息香酸メチル塩酸塩（301.2 mg）を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.76 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.00 (3 H, s), 6.88 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 9.62 (3 H, br. s.)

(4) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシ安息香酸メチル

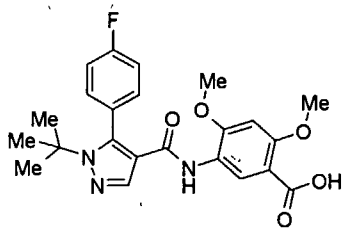


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（320.0 mg）及びN,N-ジメチルホルムアミド（10 μl）のテトラヒドロフラン（10 ml）にオキザリルクロリド（155 μl）を加え、室

温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解し、実施例608-(3)で得られた5-アミノ-2,4-ジメトキシ安息香酸メチル塩酸塩（301.2 mg）及びトリエチルアミン（500 μl）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシ安息香酸メチル（510.0 mg）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (9 H, s), 3.67 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 6.35 (1 H, s), 7.14 (1 H, s), 7.20 - 7.34 (2 H, m), 7.43 - 7.52 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.92 (1 H, s)

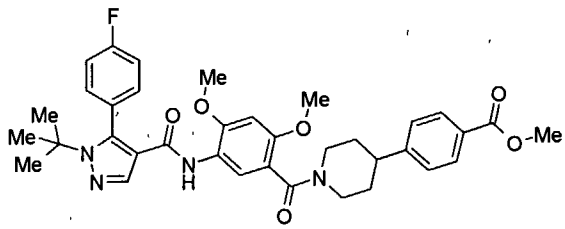
(5) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシ安息香酸



実施例608-(4)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシ安息香酸メチル（510.0 mg）のメタノール（10 ml）及びテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、70℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をテトラヒドロフラン－酢酸エチルで再結晶して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシ安息香酸（445.0 mg）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 3.73 (3 H, s), 3.80 (3 H, s), 6.64 (1 H, s), 7.42 (2 H, t, J=8.85 Hz), 7.59 (2 H, dd, J=8.67, 5.46 Hz), 7.73 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 12.18 (1 H, br. s.)

(6) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

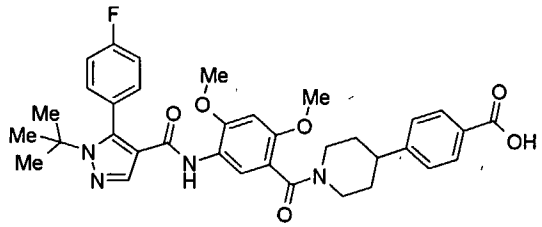


実施例608-(5)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシ安息香酸(150.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(75.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(75.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(100.0 mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル(180.8 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (9 H, s), 1.57 - 1.86 (3 H, m), 1.84 - 1.98 (1 H, m), 2.71 - 2.85 (2 H, m), 2.98 - 3.15 (1 H, m), 3.56 - 3.72 (1 H, m), 3.65 (3 H, s), 3.74 - 3.83 (3 H, m), 3.90 (3 H, s), 4.82 - 4.96 (1 H, m), 6.35 (1 H, s), 7.18 (1 H, s), 7.20 - 7.34 (4 H,

m), 7.40 - 7.51 (2 H, m), 7.98 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.07 (1 H, s), 8.34 (1 H, d, J=33.32 Hz)

(7) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

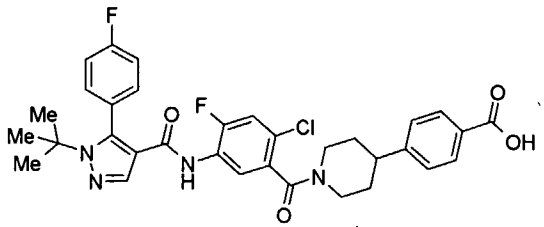


実施例608-(6)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (180.8 mg) のメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンージイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,4-ジメトキシベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (173.0 mg) を得た。

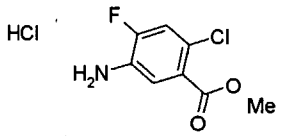
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.46 - 1.79 (3 H, m), 1.79 - 1.90 (1 H, m), 2.66 - 3.17 (4 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.75 - 3.82 (3 H, m), 4.63 (1 H, d, J=12.62 Hz), 6.66 (1 H, s), 7.36 (2 H, d, J=8.29 Hz), 7.44 (2 H, t, J=8.85 Hz), 7.55 - 7.68 (3 H, m), 7.83 - 7.97 (3 H, m), 8.01 (1 H, s), 12.77 (1 H, s)

実施例609

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



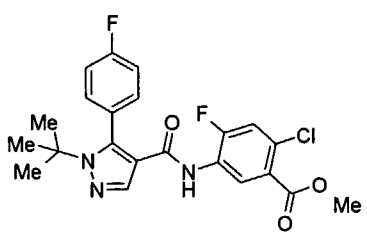
(1) 5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩



実施例608-(1)で得られた2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル(1.00 g)をエタノール(15 ml)及び水(3 ml)に90℃で溶解させた。塩化カルシウム(240.0 mg)および鉄粉(1.20 g)を加え、90℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30分撹拌した。結晶をろ取することにより、5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩(0.69 g)を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.81 (3 H, s), 7.22 - 7.32 (2 H, m)

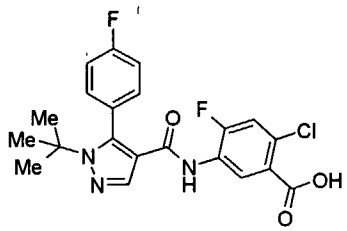
(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(750.0 mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 μl)のテトラヒドロフラン(10 ml)にオキザリルクロリド(375 μl)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(40 ml)に溶解し、実施例609-(1)で得られた5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩(686.3 mg)及びトリエチルアミン(1.2 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸メチル(539.8 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 3.88 (3 H, s), 6.94 - 7.00 (1 H, m), 7.05 (1 H, d, J=10.60 Hz), 7.27 - 7.33 (2 H, m), 7.43 - 7.51 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.94 (1 H, d, J=8.71 Hz)

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸

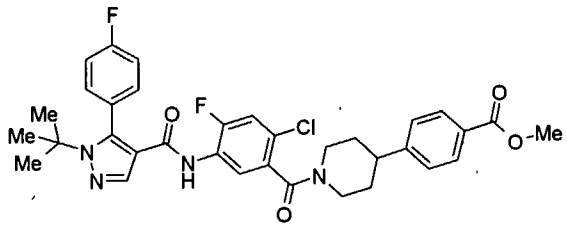


実施例609-(2)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸メチル(539.8 mg)のメタノール(5ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、

残渣を酢酸エチルーテトラヒドロフランで再結晶して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (435.4 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 7.28 (2 H, t, J=8.90 Hz), 7.46 (2 H, dd, J=8.71, 5.30 Hz), 7.55 (1 H, d, J=10.22 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.15 (1 H, d, J=8.33 Hz), 9.27 (1 H, s), 13.43 (1 H, br. s.)

(4) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル

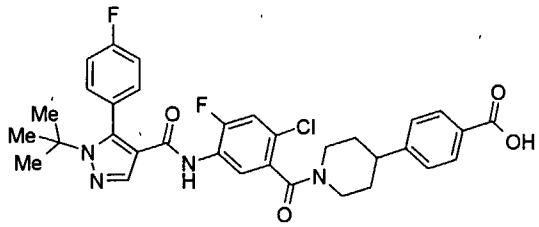


実施例609-(3) で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (148.0 mg)、 4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル (75.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (75.0 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (100.0 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (191.9 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.66 - 1.81 (3 H, m), 1.93 - 2.02 (1 H, m), 2.75 - 2.90 (2 H, m), 2.99 - 3.35 (1 H, m), 3.49

- 3.59 (1 H, m), 3.91 (3 H, d, J=3.77 Hz), 4.85 - 4.95 (1 H, m), 6.96 - 7.11 (2 H, m), 7.20 - 7.35 (4 H, m), 7.46 (2 H, dd, J=8.76, 5.18 Hz), 7.98 (2 H, dd, J=8.10, 5.09 Hz), 8.08 (1 H, d, J=3.58 Hz), 8.45 (1 H, dd, J=32.87, 8.19 Hz)

(5) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸

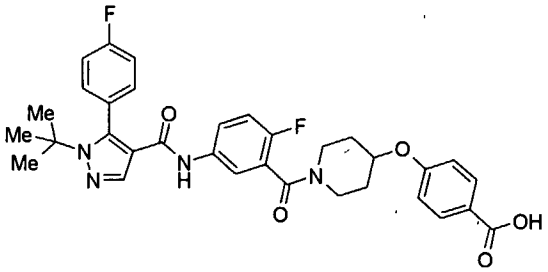


実施例609-(4)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル (191.9 mg) のメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル－n-ヘキサンで再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸 (160.0 mg) を得た。

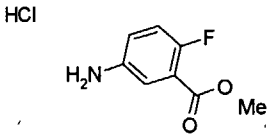
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.44 - 1.81 (3 H, m), 1.81 - 1.96 (1 H, m), 2.79 - 2.95 (2 H, m), 3.11 - 3.26 (2 H, m), 4.63 (1 H, d, J=12.87 Hz), 7.20 - 7.41 (4 H, m), 7.42 - 7.50 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, J=10.22, 5.30 Hz), 7.74 (1 H, dd, J=27.45, 8.14 Hz), 7.87 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.12 (1 H, s), 9.18 (1 H, br. s.), 12.81 (1 H, br. s.)

実施例 610

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



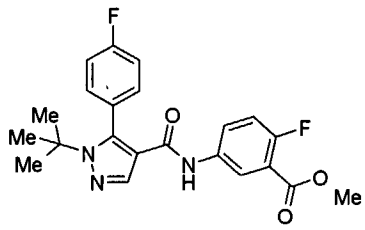
(1) 5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩



2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル (5.10 g) をエタノール (75 ml)および水 (15 ml) に90℃で溶解させた。塩化カルシウム (1.20 g) および鉄 (6.10 g) を加え、90℃で15時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、室温で4N塩化水素/酢酸エチル溶液を加えて30 分撹拌した。結晶をろ取することにより、5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩 (4.54 g) を白色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.87 (3 H, s), 7.28 - 7.39 (2 H, m), 7.60 (1 H, dd, J=6.25, 2.46 Hz)

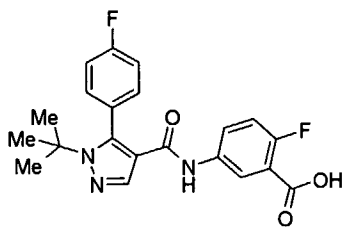
(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(1.90 g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 μl)のテトラヒドロフラン(40 ml)にオキザリルクロリド(940 μl)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(40 ml)に溶解し、実施例610-(1)で得られた5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル塩酸塩(1.50 g)及びトリエチルアミン(3.1 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル(2.32 g)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9 H, s), 3.90 (3 H, s), 6.70 (1 H, s), 7.01 (1 H, dd, J=10.17, 8.85 Hz), 7.28 - 7.38 (2 H, m), 7.44 - 7.54 (4 H, m), 8.06 (1 H, s)

(3) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸

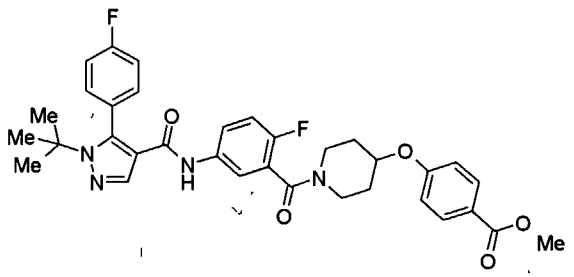


実施例610-(2)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸メチル(500.0 mg)のメタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に

2N水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶して、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸(387.7 mg)を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 7.18 (1 H, dd, J=10.60, 9.09 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.90 Hz), 7.42 (2 H, dd, J=8.90, 5.49 Hz), 7.76 (1 H, ddd, J=7.57, 4.54, 4.16 Hz), 8.09 (1 H, dd, J=6.63, 2.84 Hz), 8.12 (1 H, s), 9.83 (1 H, s), 13.20 (1 H, br. s.)

(4) 4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル

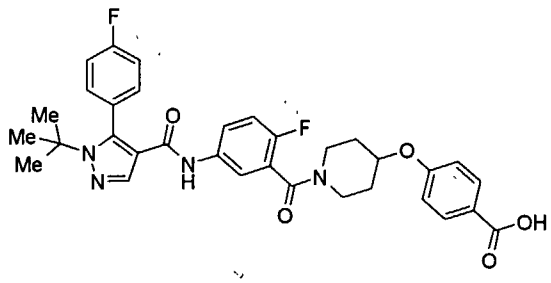


実施例610-(3)で得られた5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロ安息香酸（150.0 mg)、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩（102.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（87.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（110.0 mg）およびトリエチルアミン（65 μl）を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を

減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンで再結晶し、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (211.3 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.72 - 2.11 (4 H, m), 3.21 - 3.33 (1 H, m), 3.47 - 3.60 (1 H, m), 3.72 - 3.98 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 4.64 - 4.71 (1 H, m), 6.75 (1 H, s), 6.86 - 7.01 (3 H, m), 7.04 - 7.18 (1 H, m), 7.20 - 7.33 (3 H, m), 7.47 (2 H, dd, J=8.71, 5.30 Hz), 7.99 (2 H, d, J=8.71 Hz), 8.04 (1 H, s)

(5) 4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸

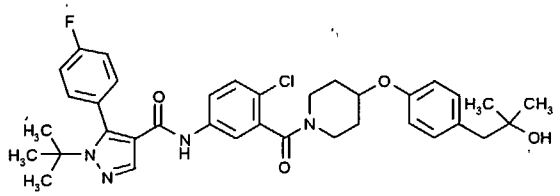


実施例610-(4) で得られた4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸メチル (211.3 mg) のメタノール (3 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルーn-ヘキサンージイソプロピルエーテルで再結晶することにより、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-フルオロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸 (202.1 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.52 - 1.68 (2 H, m), 1.83 - 1.97 (1 H, m), 1.96 - 2.12 (1 H, m), 3.10 - 3.56 (3 H, m), 3.96 - 4.07 (1 H, m), 4.73 - 4.82 (1 H, m), 7.06 (2 H, d, J=9.04 Hz), 7.16 - 7.30 (3 H, m), 7.42 (2 H, dd, J=8.85, 5.46 Hz), 7.55 - 7.66 (2 H, m), 7.87 (2 H, d, J=8.85 Hz), 8.10 (1 H, s), 9.82 (1 H, s), 12.63 (1 H, br. s.)

実施例611

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



実施例465-(2)で得られた[4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]酢酸メチル(1618 mg)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、1.4Mメチルマグネシウムブロミド－THF-トルエン(1:3)溶液(20 ml)を滴下し、室温で15時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(2:3-7:3)〕で精製し、アセトニトリル－ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(1143 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.21 (6 H, s), 1.32 (1 H, s), 1.46 (9 H, s), 1.65-2.10 (4 H, m), 2.70 (2 H, s), 3.08-3.22 (1 H, m), 3.40-3.55 (1 H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.54 (1 H, br s), 6.71-6.73 (1 H, m), 6.84-7.13 (5 H, m), 7.19-7.33(4 H, m), 7.44-7.50 (2 H, m), 78.04 (1 H, s)

下記の実施例における略号等の意味は以下のとおりである。

ＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフィー－質量分析スペクトル

ＥＳＩ：エレクトロスプレーイオン化法

DMF：ジメチルホルムアミド、THF：テトラヒドロフラン、TFA：トリフルオロ酢酸

また、下記実施例におけるＬＣ－ＭＳ分析は以下の条件により測定した。

測定機器：ウォーターズ社　ＬＣ－ＭＳシステム

ＨＰＬＣ部：アジレント社　ＨＰ１１００

ＭＳ部：マイクロマス社　ＺＭＤ

カラム：ＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ　Ｃ18ＵＧ120、Ｓ－3μｍ、1.5×35ｍｍ（資生堂）

溶媒：Ａ液；0.05％トリフルオロ酢酸含有水、Ｂ液；0.04％トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジェントサイクル：0.00分（Ａ液/Ｂ液＝90/10）、2.00分（Ａ液/Ｂ液＝5/95）、2.75５分（Ａ液/Ｂ液＝5/95）、2.76分（Ａ液/Ｂ液＝90/10）、3.60分（Ａ液/Ｂ液＝90/10）

注入量：2μＬ、流速：0.5ml/ｍｉｎ、検出法：ＵＶ220ｎｍ

ＭＳ条件　イオン化法：ＥＳＩ

また、下記実施例における高極性分取ＨＰＬＣ精製は以下の条件により行った。

機器：ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム：Combiprep Hydrosphere C18、50×20ｍｍ（YMC）

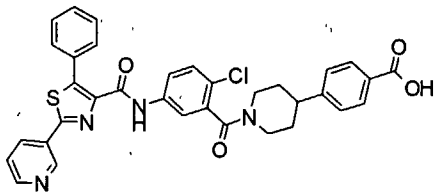
溶媒：A液；0.1 %トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1 %トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジェントサイクル：0.00分（A液/B液＝98/2）、1.00分（A液/B液＝98/2）、5．20分（A液/B液＝60/40）、5．40分（A液/B液＝5/95）、6．40分（A液/B液＝5/95）、6．50分（A液/B液＝98/2）、6．60分（A液/B液＝98/2）

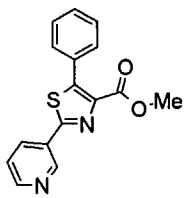
流速：20 ml/min、検出法：UV 220 nm

実施例612

4-[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸二塩酸塩



(1) 5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル

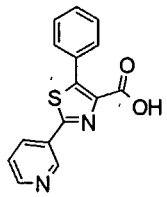


ジクロロ酢酸メチル（7.15 g）およびベンズアルデヒド（5.31 g）のジエチルエーテル（50 ml）溶液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液を滴下し、0℃で1時間攪拌した。室温でさらに1時間攪拌した後、飽和食塩水を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール（50 ml）に溶解し、ピリジン-3-カルボチオアミド（4.84 g）を加え、13時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶

媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(2:1－2:3)〕で精製し、5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル（4.24 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.77 (3 H, s), 7.48 - 7.63 (6 H, m), 8.36 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.7 Hz), 8.73 (1H, dd, J=5.0, 1.6 Hz), 9.16 (1H, dd, J=2.4, 0.8 Hz)

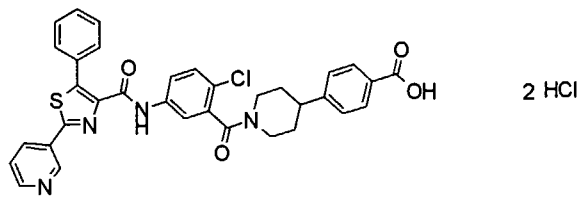
(2) 5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸



実施例612-(1)で得られた5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メチル（4.20 g）のメタノール（102 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（28 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、水に溶解し、1N塩酸を加えた。析出した固体をろ過により集めて、5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸（3.48 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 - 7.63 (6 H, m), 8.35 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.7 Hz), 8.73 (1H, dd, J=4.9, 1.7 Hz), 9.17 (1H, dd, J=2.6, 0.8 Hz)

(3) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸二塩酸塩



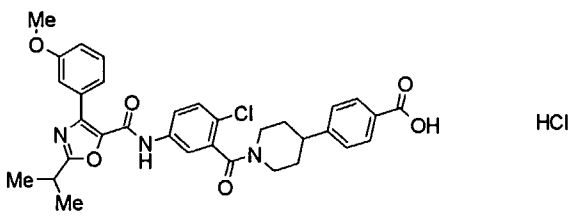
実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(30 mg)、実施例612-(2)で得られた5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(28 mg)をDMF(1.0 ml)に溶解させた。この溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(19 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(13 mg)をDMF(0.5 ml)に溶解させた溶液を加え、室温で一昼夜撹拌した。DMF溶液を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル(2 ml)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)を加えて抽出した。酢酸エチル溶媒を減圧下留去し、残渣をDMSO/MeOH=1/1(0.5 ml)に溶解し、分取HPLCにより精製して、4-[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチルを得た。溶媒を留去後、これにTHF/MeOH=1/1(2.5 ml)を加えて溶解した。1N水酸化ナトリウム水溶液(800 μl)を加え、室温にて一昼夜撹拌した。1N塩酸(1 ml)、酢酸エチル(2 ml)を加えて抽出し、溶媒を留去して、4-[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸二塩酸塩(4.7 mg)を得た。

HPLC(220 nm)純度100%(保持時間1.74分)

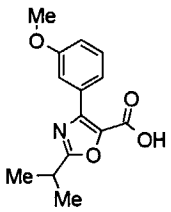
MS(ESI+, m/e)623(M+H)

実施例613

4-{1-[2-クロロ-5-({[2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



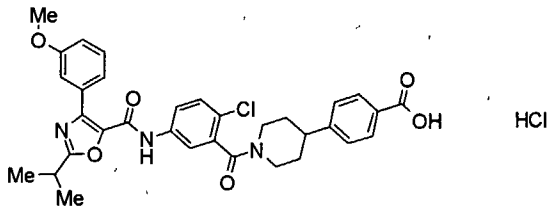
(1) 2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸



2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン (15.00 g) と2-メチルプロパンアミド (8.55 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (200 ml) 溶液を140℃で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル(10:1)〕で精製し、2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール (8.75 g) を得た。得られた2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール (8.75 g) のジクロロメタン (150 ml) 溶液に、臭素 (6.44 g) を0℃で滴下し、室温で2 時間撹拌した。5% 亜硫酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮により溶媒を留去した。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－酢酸エチル(10:1)〕で精製し、5-ブロモ-2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール (8.42 g) を得た。この一部 (7.33 g) をテトラヒドロフラン (120 ml) に溶解し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 17.0 ml) を -78℃で5分間かけて滴下した。同温度で1時間撹拌後、反応液に二酸化炭素を通じた。-78℃で30分間攪拌した後、室温でさらに1時間攪拌した。反応液に0.5N塩酸 (90 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮により得られ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－酢酸エチル(1:1)〕で精製した後、n-ヘキサンで再結晶することにより、2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (4.47 g) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (6 H, d, J=6.9 Hz), 3.18 - 3.27 (1 H, m), 3.84 (3 H, m), 6.96 - 7.00 (1 H, m), 7.34 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.60 - 7.63 (2 H, m)

(2) 4-{1-[2-クロロ-5-({[2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



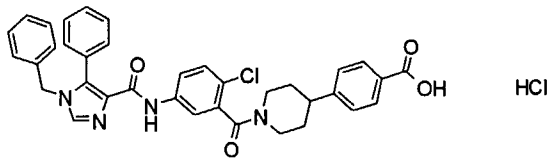
実施例613-(1)で得られた2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸 (26 mg) と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (30 mg) から、実施例612-(3)と同様にして、4-{1-[2-クロロ-5-({[2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩 (3.3 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.77 分)

MS (ESI+, m/e) 602 (M+H)

実施例614

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩



K, Nunami et al J. Org. Chem. 1994, 59, 7635 記載の方法により合成した1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (28 mg) と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イ

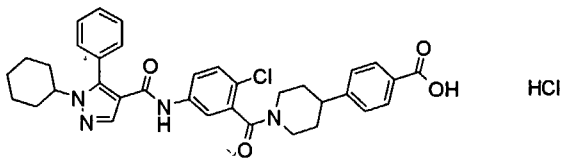
ル]安息香酸メチル塩酸塩（30 mg）をDMF（1.0 ml）に溶解させた。この溶液に1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（19 mg）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（13 mg）をDMF（0.5 ml）に溶解させた溶液を加え、室温で一昼夜撹拌した。DMF溶液を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル（2 ml）、５％－炭酸水素ナトリウム水溶液（2 ml）を加えて抽出した。酢酸エチル溶媒を減圧下留去し、残渣をDMSO/MeOH=１/1（0.5 ml）に溶解し、分取HPLCにより精製して4-[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩（5.1 mg）を得た。

HPLC（220 nm）純度 96%（保持時間1.74分）

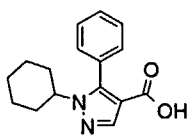
MS（ESI+, m/e）619（M+H）

実施例615

4-[1-(2-クロロ-5-{[(1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩



(1) 1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

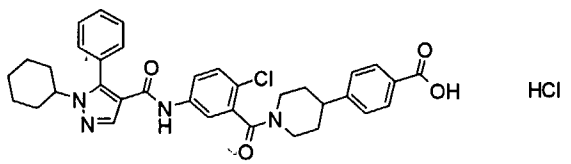


3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル（4.00 g）とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（4.0 ml）のトルエン（100 ml）溶液を窒素雰囲気下で4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をエタノール（100 ml）に溶解し、シクロヘキシルヒドラジン（4.40 g）を加えた。終夜加熱還流後、反応液を減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：

ヘキサン－酢酸エチル(1:0-0:1)] で精製することにより 1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (4.10 g)を得た。得られた 1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (4.10 g) をメタノール (60 ml) およびテトラヒドロフラン (60 ml) の混合溶液に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml) を加えて終夜加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、1N 塩酸を用いて酸性とした後、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、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を白色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.20 (3 H, m), 1.64 - 1.94 (7 H, m), 3.71 - 3.83 (1 H, m), 7.31 - 7.43 (2 H, m), 7.45 - 7.55 (3 H, m), 7.92 (1 H, s), 12.06 (1 H, br. s.)

(2) 4-[1-(2-クロロ-5-{[(1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩



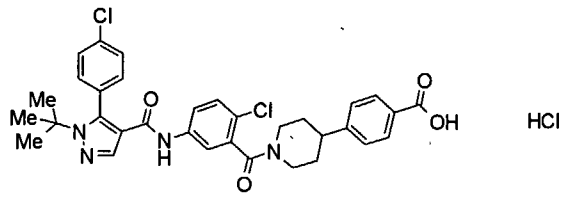
実施例 615-(1) で得られた 1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (27 mg) と実施例 196-(4) で得られた 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (30 mg) から、実施例 612-(3) と同様にして、4-[1-(2-クロロ-5-{[(1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩 (3.7 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.77 分)

MS (ESI+, m/e) 611 (M+H)

実施例 616

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



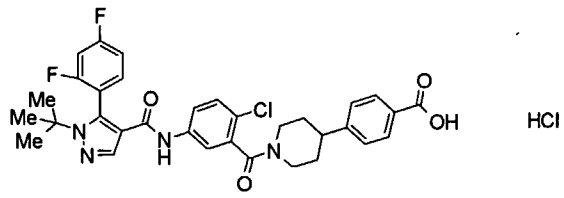
実施例208-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(30 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩(5.5 mg)を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.78 分)

MS (ESI+, m/e) 619 (M+H)

実施例617

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



実施例82-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(30 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(2,4-ジ

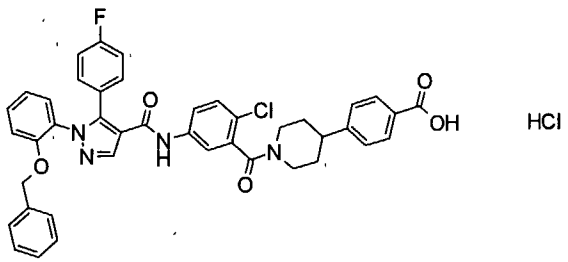
フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩 (6.1 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 95% (保持時間 1.74 分)

MS (ESI+, m/e) 621 (M+H)

実施例 618

4-{1-[5-({[1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



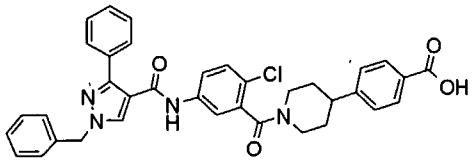
実施例 264-(1) で得られた 1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (39 mg) と実施例 196-(4) で得られた 4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩 (30 mg) から、実施例 612-(3) と同様にして、4-{1-[5-({[1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩 (7.3 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.80 分)

MS (ESI+, m/e) 729 (M+H)

実施例 619

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩



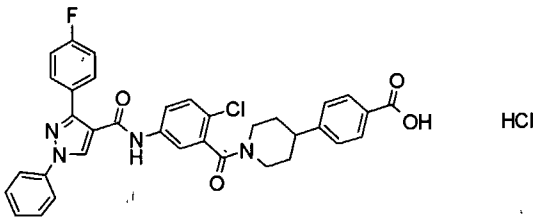
実施例291-(1)で得た1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(30 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-[1-(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩(5.7 mg)を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.73 分)

MS (ESI+, m/e) 619 (M+H)

実施例620

4-{1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩



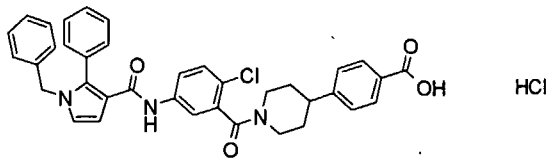
実施例298-(1)で合成した3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(30 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-{1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸塩酸塩(5.8 mg)を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.80 分)

MS (ESI+, m/e) 623 (M+H)

実施例621

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩



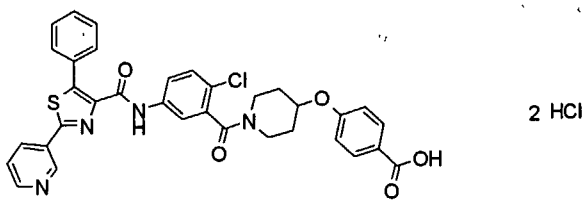
実施例358-(1)で得た1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸(28 mg)と実施例196-(4)で得られた4-[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル塩酸塩(30 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-[1-(5-{[(1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸塩酸塩(7.4 mg)を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.78 分)

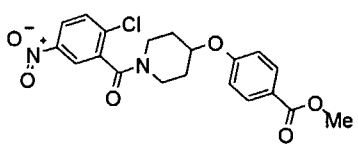
MS (ESI+, m/e) 618 (M+H)

実施例622

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸二塩酸塩



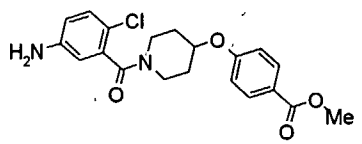
(1) 4-{[1-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル



2-クロロ-5-ニトロ安息香酸（3.00 g）、実施例186-(1)で得られた4-(ピペリジン-4-イルオキシ)安息香酸メチル塩酸塩（4.00 g）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（4.30 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（3.49 g）およびトリエチルアミン（4.2 ml）のN,N-ジメチルホルムアミド（60 ml）溶液を室温で2.5時間攪拌した。減圧濃縮後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られ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－酢酸エチル(2:1－1:1)〕で精製し、4-{[1-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル（3.00 g）を黄色固体として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.81 - 1.94 (1 H, m), 1.96 - 2.11 (3 H, m), 3.13 - 3.28 (1 H, m), 3.46 - 3.61 (1 H, m), 3.75 - 4.18 (2 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.69 - 4.77 (1 H, m), 6.93 (2 H, dd, J=8.90, 2.08 Hz), 7.57 - 7.67 (1 H, m), 8.00 (2 H, d, J=9.09 Hz), 8.07 - 8.25 (2 H, m)

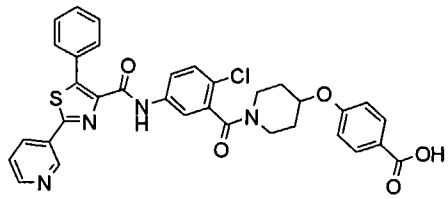
(2) 4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル



実施例622-(1)で得られた4-{[1-(2-クロロ-5-ニトロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル（3.00 g）をエタノール（30 ml)および水（5.2 ml）に90℃で溶解させた。塩化カルシウム（0.40 g）および鉄（2.00 g）を加え、90℃で9時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、不溶物をセライトろ過して除いた。ろ液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル（1.50 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.70 - 2.17 (4 H, m), 3.14 - 3.40 (1 H, m), 3.40 - 3.67 (1 H, m), 3.77 (2 H, s), 3.82 - 3.97 (2 H, m), 3.89 (3 H, s), 4.62 - 4.73 (1 H, m), 6.56 - 6.65 (2 H, m), 6.92 (2 H, dd, J=9.04, 2.64 Hz), 7.14 (1 H, d, J=8.48 Hz), 7.92 - 8.03 (2 H, m)

(3) 4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸二塩酸塩



2 HCl

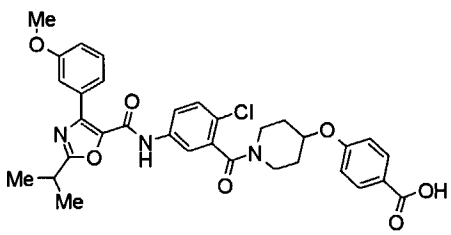
実施例612-(2)で得た5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (28 mg) と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (30.0 mg) から、実施例612-(3)と同様にして、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(5-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸二塩酸塩 (14.6 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.75 分)

MS (ESI+, m/e) 639 (M+H)

実施例623

4-({1-[2-クロロ-5-({[2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩



HCl

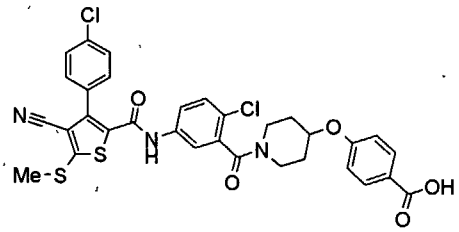
実施例613-(1)で得られた2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(26 mg)と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(30.0 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-({1-[2-クロロ-5-({[2-イソプロピル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩(8.6 mg)を得た。

HPLC(220 nm)純度 93%(保持時間 1.79分)

MS(ESI+, m/e)618(M+H)

実施例624

4-({1-[2-クロロ-5-({[3-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-(メチルチオ)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸



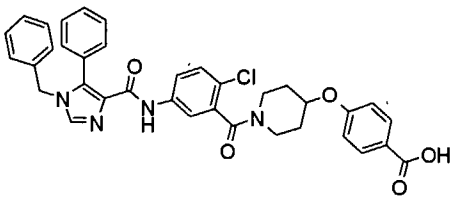
3-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボン酸(31 mg)と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(30.0 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-({1-[2-クロロ-5-({[3-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-(メチルチオ)-2-チエニル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸(4.2 mg)を得た。

HPLC(220 nm)純度 95%(保持時間 1.80分)

MS(ESI+, m/e)666(M+H)

実施例625

4-{[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩



HCl

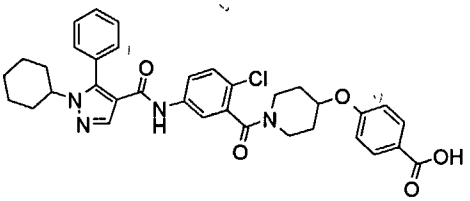
K, Nunami et al., J. Org. Chem. 1994, 59, 7635 記載の方法により合成した1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (28 mg) と実施例622-(2) で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (30.0 mg) から、実施例 612-(3) と同様にして、4-{[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩 (10.9 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 80% (保持時間 1.73 分)

MS (ESI+, m/e) 635 (M+H)

実施例626

4-{[1-(2-クロロ-5-{[(1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩



HCl

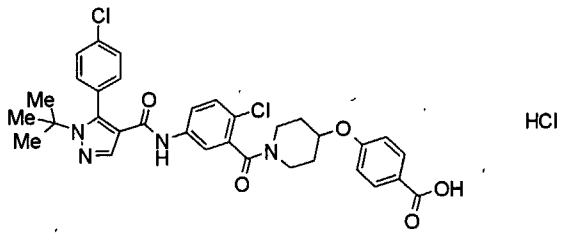
実施例615-(1) で得られた1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (27 mg) と実施例622-(2) で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (30.0 mg) から、実施例612-(3) と同様にして、4-{[1-(2-クロロ-5-{[(1-シクロヘキシル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}ベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩 (10.9 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 85% (保持時間 1.77 分)

MS (ESI+, m/e) 627 (M+H)

実施例627

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩



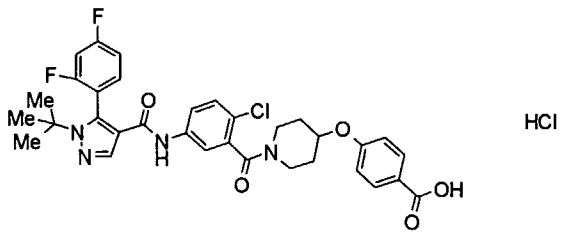
実施例208-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(30.0 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩(13.0 mg)を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.77 分)

MS (ESI+, m/e) 635 (M+H)

実施例628

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩



実施例82-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-ア

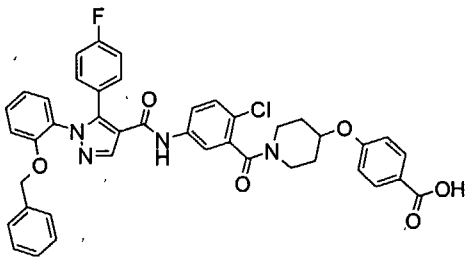
ミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (30.0 mg) から、実施例612-(3) と同様にして、4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩 (14.4 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.74 分)

MS (ESI+, m/e) 637 (M+H)

実施例629

4-({1-[5-({[1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩



HCl

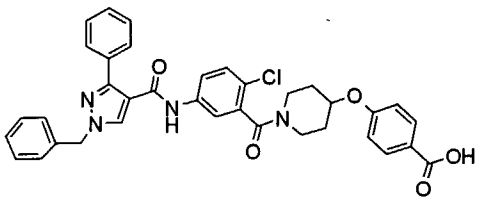
実施例264-(1) で得られた1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (39 mg) と実施例622-(2) で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (30.0 mg) から、実施例612-(3) と同様にして、4-({1-[5-({[1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩 (16.6 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 80% (保持時間 1.81 分)

MS (ESI+, m/e) 745 (M+H)

実施例630

4-{[1-(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩



HCl

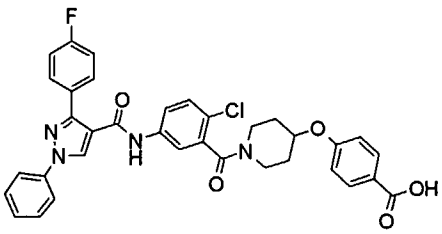
実施例291-(1)で得た1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(30.0 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-{[1-(5-{[(1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩(14.5 mg)を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.72 分)

MS (ESI+, m/e) 635 (M+H)

実施例631

4-({1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩



HCl

実施例298-(1)で合成した3-(4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(28 mg)と実施例622-(2)で得られた4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル(30.0 mg)から、実施例612-(3)と同様にして、4-({1-[2-クロロ-5-({[3-(4-フルオロ

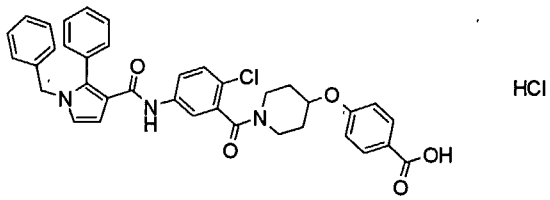
フェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸塩酸塩 (12.5 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.79 分)

MS (ESI+, m/e) 639 (M+H)

実施例 632

4-{[1-(5-{[(1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩



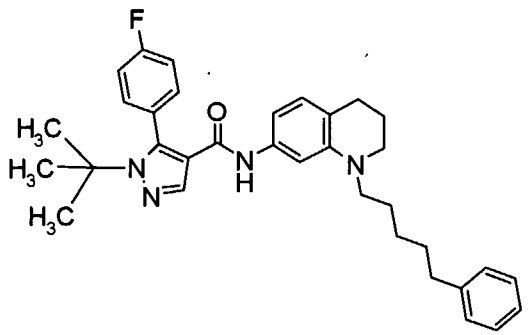
実施例 358-(1) で得た 1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-カルボン酸 (28 mg) と実施例 622-(2) で得られた 4-{[1-(5-アミノ-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸メチル (30.0 mg) から、実施例 612-(3) と同様にして、4-{[1-(5-{[(1-ベンジル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}安息香酸塩酸塩 (11.6 mg) を得た。

HPLC (220 nm) 純度 100% (保持時間 1.78 分)

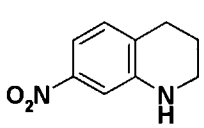
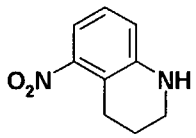
MS (ESI+, m/e) 634 (M+H)

実施例 633

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

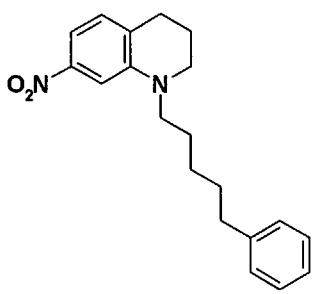
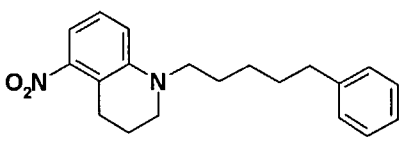


(1) 7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン及び5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン


及び


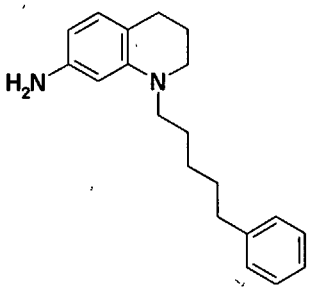
1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（26.64 g）の濃硫酸（160 ml）溶液に氷冷下、硝酸ナトリウム（23.86 g）を少しずつ加え、室温で15時間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、水酸化ナトリウムでアルカリ性（pH 11）とし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(19:1－7:3)〕で精製することにより、7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン及び5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの混合物（20.05 g，7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン：5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン = 5:1）を淡黄色粉末として得た。

(2) 7-ニトロ-1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン及び5-ニトロ-1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

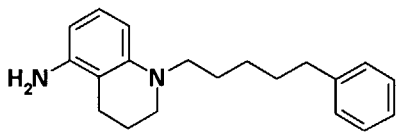

及び


実施例633-(1)で得られた7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン及び5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの混合物（2.67 g）とN-エチルジイソプロピルアミン（3.88 g）のDMF溶液に(5-ブロモペンチル)ベンゼン（3.05 ml）を加え、100℃で2日間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(19:1－17:3)〕で精製することにより、7-ニトロ-1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、及び5-ニトロ-1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの混合物（1.99 g）を黄色油状物として得た。

(3) 1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-アミン及び1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-アミン

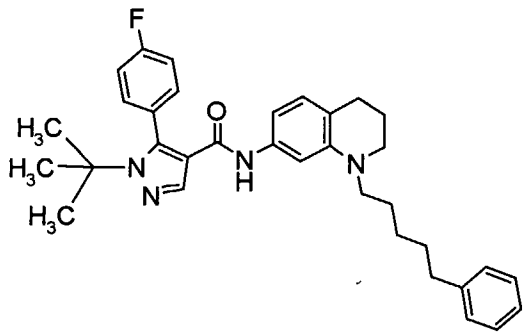


及び



実施例633-(2)で得られた7-ニトロ-1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン及び5-ニトロ-1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの混合物（1.99 g）のメタノール（20 ml)－テトラヒドロフラン（20 ml）溶液に10%パラジウム－炭素（50%水含有，600 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で18時間撹拌した。反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、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：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製することにより、1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-アミン及び1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-アミンの混合物（673 mg）を淡黄色油状物として得た。

(4) 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



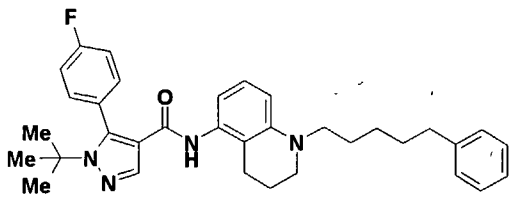
実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(359 mg)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(141 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例633-(3)で得られた1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-アミン及び1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-アミンの混合物(403 mg)、トリエチルアミン(416 mg)およびTHF(15 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、酢酸エチル(50 ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒:n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(375 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.34-1.42 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.52-1.72 (4H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.60-2.65 (4H, m), 3.12-3.21 (4H, m), 6.16 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.44 (1H, d, J=1.8Hz), 6.44 (1H, br s),

6.72 (1H, d, J=7.8Hz), 7.14-7.30 (7H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 8.10 (1H, s)

実施例 634

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド



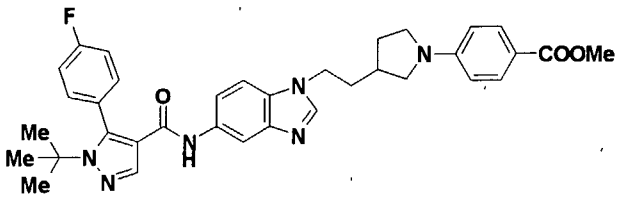
実施例 2-(2) で得られた 1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (359 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (141 μl) を室温で滴下した。同温度で 1 時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物を THF (5 ml) に溶解した。この溶液を実施例 633-(3) で得られた 1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-アミン及び 1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-アミンの混合物 (403 mg)、トリエチルアミン (416 mg) および THF (15 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で 12 時間撹拌後、酢酸エチル (50 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－4:1)〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (75 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.30-1.38 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50-1.68 (4H, m), 1.74-1.80 (2H, m), 1.89 (2H, t, J=6.3Hz), 2.60 (2H, t, J=7.8Hz), 3.10-3.19 (4H, m), 6.35 (1H, dd, J=6.9, 2.4Hz), 6.47 (1H, br

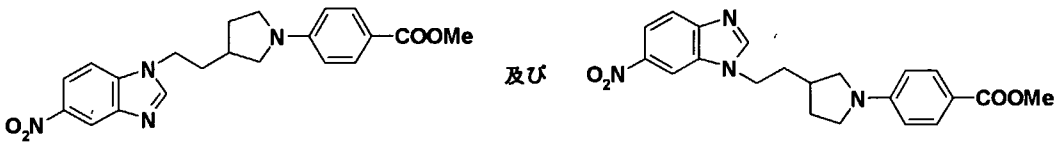
s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.15-7.30 (7H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.09 (1H, s)

実施例635

4-(3-{2-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル

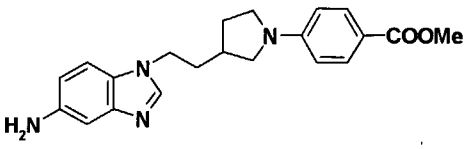


(1) 4-{3-[2-(5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル及び4-{3-[2-(6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル



5-ニトロベンズイミダゾール (326 mg) のDMF (15 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性, 100 mg) を加え、室温で10分間撹拌した。この反応液に 実施例512-(2) と同様の方法で合成した4-[3-(2-ヨードエチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸メチル (718 mg) のDMF (5 ml) 溶液を滴下し、90℃で15時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと水で分液した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1－0:1)〕で精製することにより、4-{3-[2-(5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル及び4-{3-[2-(6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチルの混合物 (742 mg) を黄色粉末として得た。

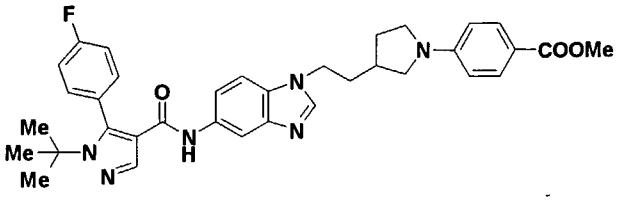
(2) 4-{3-[2-(5-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル



実施例635-(1)で得られた4-{3-[2-(5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル及び4-{3-[2-(6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチルの混合物（742 mg）のエタノール（20 ml）－1,4-ジオキサン溶液（20 ml）に還元鉄（630 mg)及び濃塩酸（0.78 ml）を加え、15時間加熱還流した。放冷後、反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル－テトラヒドロフラン(1/1)と10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより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：酢酸エチル－メタノール(19:1－17:3)〕で精製することにより、4-{3-[2-(5-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル（350 mg）を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.60-1.74 (1H, m), 2.02-2.35 (4H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.29-3.54 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=7.2Hz), 6.47 (2H, d, J=9.0Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.11 (1H, d, J=2.1Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.80 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=9.0 Hz)

(3) 4-(3-{2-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル

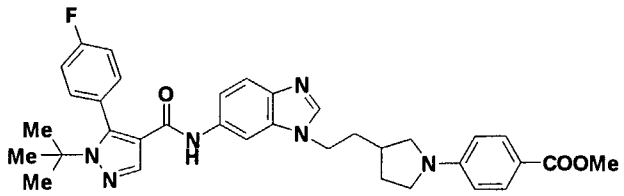


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(249 mg)をTHF(10 ml)に溶解させ、DMF(20 μl)およびオキザリルクロリド(123 μl)を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF(5 ml)に溶解した。この溶液を実施例635-(2)で得られた4-{3-[2-(5-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル(346 mg)、トリエチルアミン(304 mg)およびTHF(15 ml)の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、酢酸エチル(50 ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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:n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1－1:4)〕で精製し、アセトニトリル－ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、4-(3-{2-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(220 mg)を無色結晶として得た。

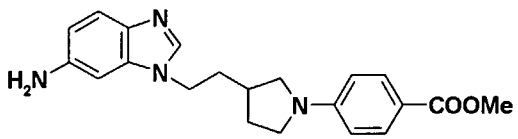
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.60-1.75 (1H, m), 2.00-2.30 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.27-3.52 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=7.2Hz), 6.45 (2H, d, J=9.0Hz), 6.80 (1H, br s), 7.23-7.39 (5H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 8.11 (1H, s)

実施例636

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル



(1) 4-{3-[2-(6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル

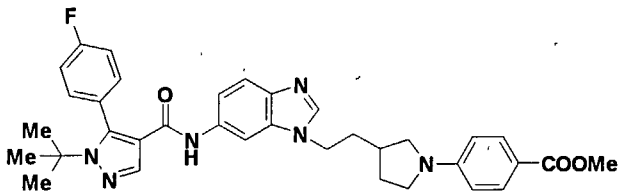


実施例635-(1)で得られた4-{3-[2-(5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル、及び4-{3-[2-(6-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチルの混合物(742 mg)のエタノール(20 ml)－1,4-ジオキサン溶液(20 ml)に還元鉄(630 mg)及び濃塩酸(0.78 ml)を加え、15時間加熱還流した。放冷後、反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル－テトラヒドロフラン(1/1)と10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより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：酢酸エチル－メタノール(19:1－17:3)〕で精製することにより、4-{3-[2-(6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル(252 mg)を黄色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.65-1.77 (1H, m), 2.00-2.35 (4H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.29-3.54 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.2Hz), 6.46 (2H, d, J=8.4Hz), 6.63 (1H, d, J=2.1Hz), 6.69 (1H, dd,

J=8.7, 2.1Hz), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 7.71 (1H, s), 7.89 (2H, d, J=8.4 Hz)

(2) 4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル



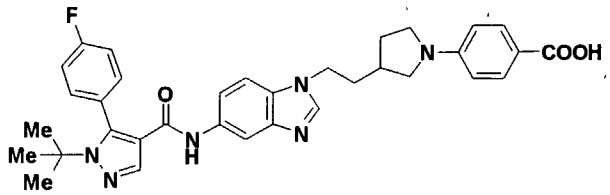
実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (118 mg) をTHF (5 ml) に溶解させ、DMF (10 μl) およびオキザリルクロリド (58 μl) を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF (2 ml) に溶解した。この溶液を実施例636-(1)で得られた4-{3-[2-(6-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル]ピロリジン-1-イル}安息香酸メチル (164 mg)、トリエチルアミン (137 mg) およびTHF (5 ml) の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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：n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1－1:4)〕で精製し、アセトニトリル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(220 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.64-1.73 (1H, m), 2.01-2.30 (4H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=7.2Hz), 6.02 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 6.44

(2H, d, J=9.0Hz), 6.83 (1H, br s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.7Hz), 7.83 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=9.0Hz), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=2.1Hz)

実施例637

4-(3-{2-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸

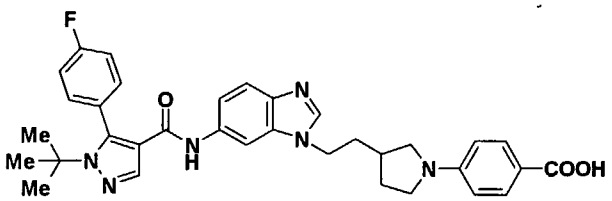


実施例635-(3)で得られた4-(3-{2-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(173 mg)のメタノール(1.5 ml)ーテトラヒドロフラン(1.5 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml)を加え、70℃で12時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、1規定塩酸を加えてpH4に調製した。析出した結晶をろ取、水洗し、減圧下に乾燥させることにより、4-(3-{2-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸(166 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9H, s), 1.60-1.80 (1H, m), 2.00-2.30 (4H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.27-3.52 (3H, m), 4.22 (2H, br t, J=6.9Hz), 6.45 (2H, d, J=8.4Hz), 6.82 (1H, br s), 7.23-7.39 (5H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.91-7.93 (3H, m), 8.10 (1H, s)

実施例638

4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸

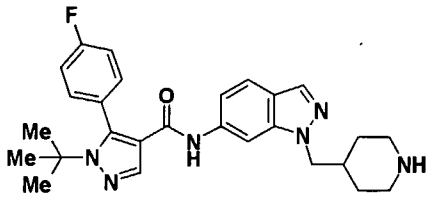


実施例636-(2)で得られた4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル(73 mg)のメタノール(0.6 ml)－テトラヒドロフラン(0.6 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6 ml)を加え、70℃で12時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、1規定塩酸を加えてpH4に調製した。析出した結晶をろ取、水洗し、減圧下に乾燥させることにより、4-(3-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]エチル}ピロリジン-1-イル)安息香酸(70 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (9H, s), 1.64-1.77 (1H, m), 2.01-2.29 (4H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 4.22 (2H, br t, J=6.9Hz), 6.03 (1H, dd, J=8.7, 1.8Hz), 6.44 (2H, d, J=9.0Hz), 6.84 (1H, br s), 7.34 (2H, t, J=8.4Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.57 (1H, d, J=8.7Hz), 7.88 (1H, br s), 7.92 (2H, d, J=9.0Hz), 8.12 (1H, s), 8.32 (1H, br s)

実施例639

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

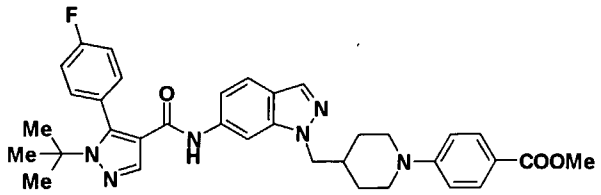


実施例517-(2)で得られた4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.47 g) のトリフルオロ酢酸 (10 ml) 溶液を室温で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル－テトラヒドロフラン(1/1)と10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル－メタノール(17:3)〕で精製し、アセトニトリル－ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (651 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11-1.27 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.49-1.54 (2H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.48-2.57 (2H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 4.16 (2H, d, J=6.9Hz), 5.96 (1H, d, J=8.4Hz), 6.80 (1H, br s), 7.32-7.37 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.55 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.12 (1H, s)

実施例640

4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸メチル

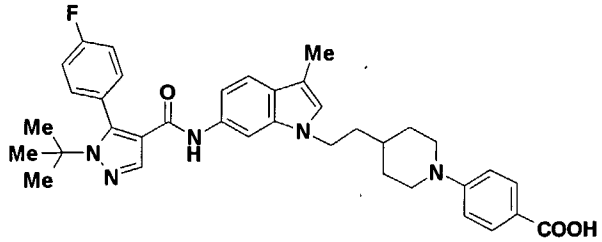


実施例639で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-インダゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（237 mg)、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸（180 mg)、酢酸銅(II)水和物（10 mg)、及びモレキュラーシーブス4A(400 mg）をジクロロメタン（10 ml)－アセトニトリル(10 ml）に混合させ、酸素雰囲気下、40℃で2日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル（50 ml）を加え、セライトでろ過した。ろ液を10%炭酸ナトリウム水溶液，次いで飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(4:1－1:1)〕で精製し、アセトニトリルから結晶化させることにより、4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸メチル（148 mg）を無色結晶として得た。

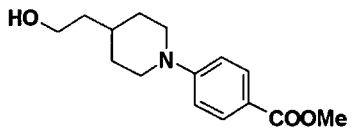
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36-1.49 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.63-1.67 (2H, m), 2.12-2.30 (1H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.22 (2H, d, J=6.9Hz), 5.95 (1H, dd, J=8.7, 1.2Hz), 6.81 (2H, d, J=8.7Hz), 6.81 (1H, br s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.7Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, s)

実施例641

4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸



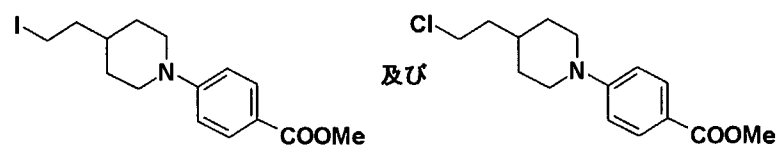
(1) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル



2-(ピペリジン-4-イル)エタノール (4.38 g) 、4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (10.06 g)、酢酸銅(II)水和物 (0.68 g)、及びモレキュラーシーブス 4A (25 g)をジクロロメタン (250 ml) に混合させ、酸素雰囲気下、40℃で4日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (400 ml) を加え、セライトでろ過した。ろ液を10%炭酸ナトリウム水溶液，次いで飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－1:1)〕で精製し、n-ヘキサン－ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル (2.80 g) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24 (1H, t, J=5.1Hz), 1.27-1.40 (2H, m), 1.40-1.83 (5H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 3.71-3.77 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (2H, br d, J=12.6Hz), 6.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz)

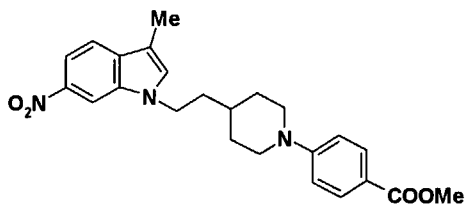
(2) 4-[4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル及び4-[4-(2-クロロエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル



実施例641-(1)で得られた4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル、及びトリエチルアミン(1.61 g)のTHF(25 ml)溶液に塩化メタンスルホニル(1.34 g)のTHF(5 ml)溶液を氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、溶媒を減圧留去した。残留物にヨウ化ナトリウム(3.18 g)、及び2-ブタノン(100 ml)を加え、2日間加熱還流した。反応液を酢酸エチル(100 ml)で希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。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:n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1-1:1)〕で精製することにより、4-[4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル及び4-[4-(2-クロロエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチルの混合物(1.70 g, 4-[4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル:4-[4-(2-クロロエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル=6:5)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.24-1.38 (2H, m), 1.60-1.84 (5H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.24 (1.08H, t, J=6.9Hz), 3.60 (0.92H, t, J=6.6Hz), 3.85 (3H, s), 3.85-3.89 (2H, m), 6.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.89 (1H, d, J=9.0Hz)

(3) 4-{4-[2-(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル}安息香酸メチル

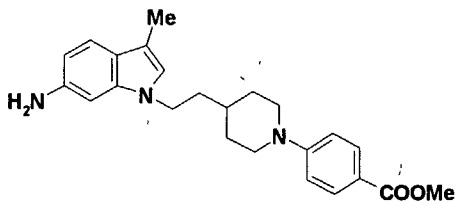


3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール(352 mg)のDMF(5 ml)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(60%油性, 96 mg)を加え、室温で10分間撹拌した。この反応液に実施例641-(2)で得られた4-[4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸メチル及び4-[4-(2-クロロエチル)ピペリジン-1-イル]安息香酸

メチルの混合物（663 mg）のDMF（5 ml）溶液を滴下し、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルーテトラヒドロフラン(1/1)と10%炭酸ナトリウム水溶液で分液した。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、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(9:1ー4:1)〕で精製することにより、4-{4-[2-(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル}安息香酸メチル（252 mg）を黄色不定晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35-1.55 (3H, m), 1.81-1.88 (4H, m), 2.34 (3H, d, J=0.9Hz), 2.78-2.86 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.85-3.89 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=7.5Hz), 6.84 (2H, d, J=9.0Hz), 7.16 (1H, d, J=0.9Hz), 7.58 (1H, d, J=8.7Hz), 7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.26 (1H, d, J=2.4 Hz).

(4) 4-{4-[2-(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル}安息香酸メチル

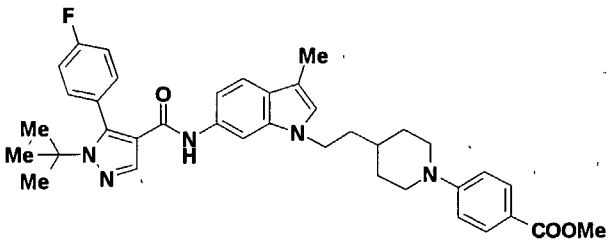


実施例641-(3)で得られた4-{4-[2-(3-メチル-6-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル}安息香酸メチル（249 mg）のメタノール(15 ml)ーテトラヒドロフラン（15 ml）溶液に10%パラジウムー炭素（50%水含有，83 mg)を加え、水素雰囲気下、50℃で18時間撹拌した。反応液をセライトろ過して不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサンー酢酸エチル(4:1ー13:7)〕で精製することにより、4-{4-[2-(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)エ

チル]ピペリジン-1-イル}安息香酸メチル（199 mg）を淡黄色不定晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.25-1.43 (3H, m), 1.73-1.83 (4H, m), 2.26 (3H, d, J=0.9Hz), 2.76-2.86 (2H, m), 3.40-3.80 (2H, br), 3.83-3.87 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=7.5Hz), 6.30-6.56 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=0.9Hz), 6.84 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (1H, d, J=9.3Hz), 7.89 (2H, d, J=9.0 Hz).

(5) 4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸メチル

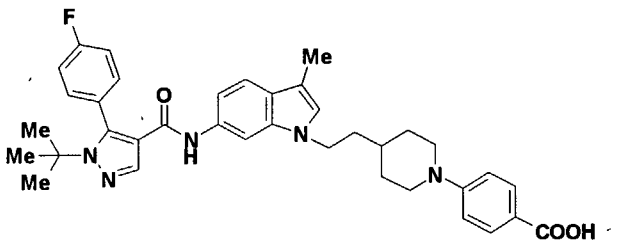


実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（226 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、DMF（10 μl）およびオキザリルクロリド（96 μl）を室温で滴下した。同温度で1時間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残留物をTHF（3 ml）に溶解した。この溶液を実施例641-(4)で得られた4-{4-[2-(6-アミノ-3-メチル-1H-インドール-1-イル)エチル]ピペリジン-1-イル}安息香酸メチル（199 mg)、トリエチルアミン（261 mg）およびTHF（7 ml）の溶液に氷冷下で滴下した。反応液を室温で12時間撹拌後、酢酸エチル（10 ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(9:1－7:3)〕で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾー

ル-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸メチル (146 mg) を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26-1.48 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.69-1.83 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.74-2.84 (2H, m), 3.83 (2H, br d, J=11.7Hz), 3.85 (3H, s), 4.05 (2H, t, J=7.2Hz), 5.97 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 6.73 (1H, br s), 6.77 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=9.0Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.50-7.54 (2H, m), 7.88 (2H, d, J=9.0Hz), 8.01 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.11 (1H, s)

(6) 4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸



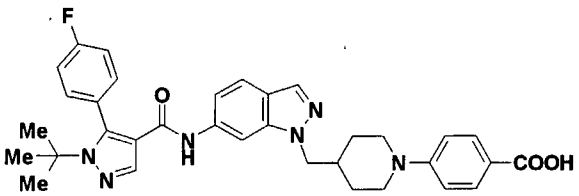
実施例641-(5) で得られた4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸メチル (146 mg) のメタノール (1.5 ml)ーテトラヒドロフラン (1.5 ml)溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、70℃で12時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、1規定塩酸を加えてpH4に調製した。析出した結晶をろ取、水洗し、減圧下に乾燥させることにより、4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸 (118 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15-1.50 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.61-1.67 (2H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-2.77 (2H, m),

3.83 (2H, br d, J=12.0Hz), 4.00 (2H, t, J=5.7Hz), 6.90 (2H, d, J=9.0Hz), 7.02-7.06 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=9.0Hz), 8.08 (1H, s), 9.41 (1H, s), 12.00-12.40 (1H, br).

実施例642

4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸



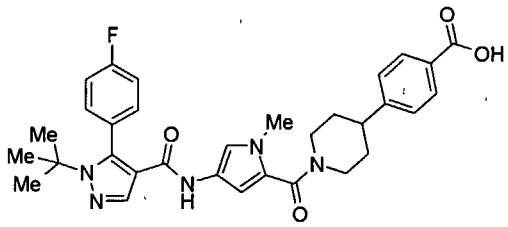
実施例640で得られた4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸メチル(97 mg) のメタノール (2 ml)－テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、70℃で15時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、1規定塩酸を加えてpH3に調製した。析出した結晶をろ取、水洗し、減圧下に乾燥させることにより、4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸 (67 mg) を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23-1.35 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.46-1.50 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.86 (2H, br d, J=12.9Hz), 4.19 (2H, d, J=6.9Hz), 6.89 (2H, d, J=9.0Hz), 7.17 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, d,

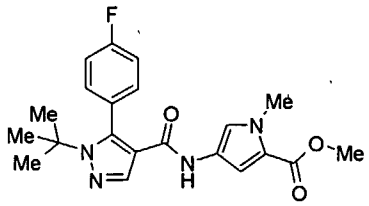
J=8.7Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7Hz), 7.93 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.73 (1H, s), 11.80-12.40 (1H, br)

実施例643

4-(1-{[4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸



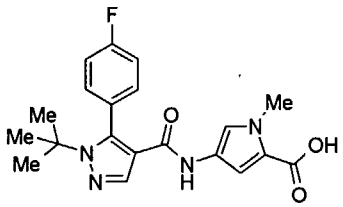
(1) 4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (500.0 mg) をTHF (10 ml) に溶解させ、DMF (20 μl) およびオキザリルクロリド (250 μl) を室温で滴下した。同温度で30分間撹拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をTHF (20 ml) に溶解した。この溶液に4-アミノ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (0.36 g) およびトリエチルアミン (0.8 ml) を氷冷下で加えた。反応液を室温で4時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後溶媒を留去して、残渣を酢酸エチルで再結晶し、4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル (474.2 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 3.77 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 6.19 (1 H, d, J=1.88 Hz), 6.54 (1 H, s), 7.24 - 7.33 (3 H, m), 7.41 - 7.48 (2 H, m), 8.02 (1 H, s)

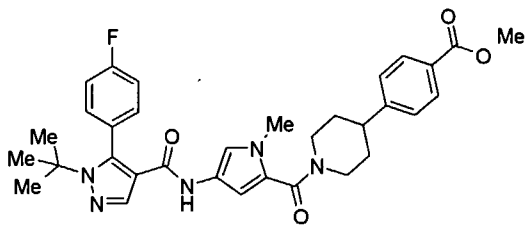
(2) 4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸



実施例643-(1)で得られた4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル (474.2 mg) のメタノール (5 ml) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で15時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 (431.7 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 3.74 (3 H, s), 6.66 (1 H, d, J=1.88 Hz), 7.21 - 7.29 (3 H, m), 7.39 (2 H, dd, J=8.85, 5.46 Hz), 8.02 (1 H, s), 9.68 (1 H, s), 12.14 (1 H, br. s.)

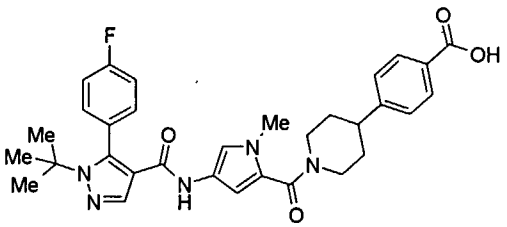
(3) 4-(1-{[4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル



実施例643-(2)で得られた4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(150.0 mg)、4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(86.0 mg)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(92.0 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(112.0 mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－n-ヘキサン－ジイソプロピルエーテルで再結晶し、4-(1-{[4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(151.3 mg)を白色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 1.60 - 1.79 (2 H, m), 1.87 - 1.96 (2 H, m), 2.74 - 3.06 (3 H, m), 3.67 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.50 - 4.62 (2 H, m), 5.84 (1 H, d, J=1.70 Hz), 6.49 (1 H, s), 6.98 (1 H, d, J=1.70 Hz), 7.13 - 7.34 (4 H, m), 7.44 (2 H, dd, J=8.76, 5.18 Hz), 7.97 - 8.05 (3 H, m)

(4) 4-(1-{[4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸

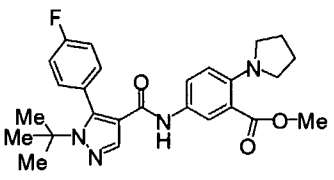


実施例643-(3)で得られた4-(1-{[4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル(151.3 mg)のメタノール(5 ml)及びテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml)を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、1N塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、4-(1-{[4-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1-メチル-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)安息香酸(133.4 mg)を得た。

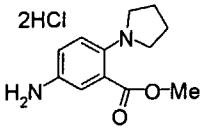
1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.51 - 1.66 (2 H, m), 1.79 - 1.91 (2 H, m), 2.81 - 3.09 (3 H, m), 3.58 (3 H, s), 4.37 - 4.47 (2 H, m), 6.25 (1 H, d, J=1.89 Hz), 7.12 (1 H, d, J=1.89 Hz), 7.20 - 7.29 (2 H, m), 7.35 - 7.43 (4 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.02 (1 H, s), 9.61 (1 H, s), 12.80 (1 H, br. s.)

実施例644

5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル



(1) 5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル二塩酸塩

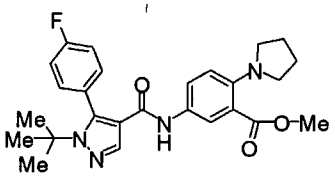


窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（0.70 g）の酢酸エチル（20 ml）懸濁液に、5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル（4.98 g）の酢酸エチル（20 ml）溶液を加え、水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（4:1－1:4)〕で精製し、5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル（4.67 g）を赤色液体として得た。これを酢酸エチル（200 ml）に溶解し、4N塩化水素/酢酸エチル溶液（100 ml）を加え、析出した結晶をろ取した。5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル二塩酸塩（6.20 g）を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.25 (4 H, br. s.), 3.71 (4 H, br. s.), 4.00 (3 H, s), 7.26 (1 H, dd, J=8.9, 2.7 Hz), 7.46 - 7.65 (2 H, m)

融点：165.1℃（分解）

(2) 5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル



実施例2-(2)で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（2.00 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.050 ml）のテトラヒドロフラン（30 ml）にオキザリルクロリド（6.50 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解し、実施例644-(1)で得られた5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル二塩酸塩（2.24 g）及びトリエチルアミン（7.40 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ

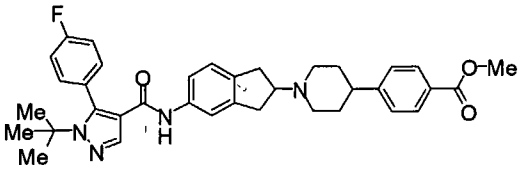
ル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（9:1－0:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸メチル（2.39 g）を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (9 H, s), 1.79 - 1.91 (4 H, m), 3.01 - 3.16 (4 H, m), 3.76 (3 H, s), 6.71 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (2 H, s), 7.36 - 7.51 (3 H, m), 7.68 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.07 (1 H, s), 9.44 (1 H, s)

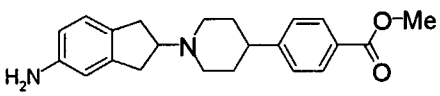
融点：202.5-202.6℃

実施例645

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



(1) 4-[1-(5-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル



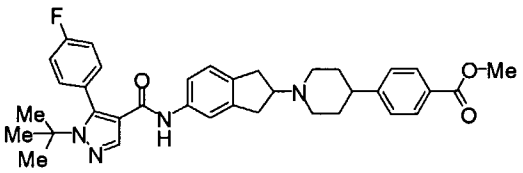
5-ニトロ-2-インダノン（2.05 g）及び4-(ピペリジン-4-イル)安息香酸メチル（3.00 g）の1,2－ジクロロエタン（50 ml）溶液に、酢酸（0.670 ml）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（4.18g）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液にあけ、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（4:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、赤色粉末(2.33 g）を得た。この赤色粉末（2.33 g）をメタノール（100 ml）及び酢酸エチル（100 ml）に溶解し、窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素（50%水含有）（1.00 g）に加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒をろ過により除去後、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル（4:1)〕で精製し、酢酸エチル－n-ヘキサン（1:3）で再結晶することにより、4-[1-(5-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（1.59 g）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 - 1.85 (4 H, m), 2.07 (2 H, t, J=11.2 Hz), 2.53 - 2.71 (3 H, m), 2.77 - 2.93 (2 H, m), 2.96 - 3.09 (3 H, m), 3.83 (3 H, s), 4.76 (2 H, s), 6.33 (1 H, dd, J=8.0, 1.9 Hz), 6.40 (1 H, d, J=1.9 Hz), 6.81 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.41 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.89 (2 H, d, J=8.3 Hz)

融点：193.7-195.7℃

(2) 4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル



実施例2-(2）で得られた1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（0.74 g）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.050 ml）のテトラヒドロフラン（100 ml）にオキザリルクロリド（2.50 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（100 ml）に溶解し、実施例645-(1）で得られた4-[1-(5-アミノ-2,3-ジヒド

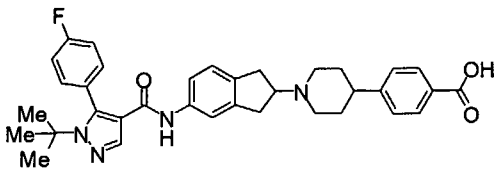
ロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-4-イル]安息香酸メチル（1.00 g）及びトリエチルアミン（2.75 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開溶媒：n-ヘキサン－酢酸エチル(1:1)〕で精製し、酢酸エチル－メタノール－n-ヘキサン（3:1:10）で再結晶することにより、4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（1.07 g）を無色粉末として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.57 - 1.87 (4 H, m), 1.99 - 2.13 (2 H, m), 2.55 - 2.80 (3 H, m), 2.89 - 3.18 (5 H, m), 3.83 (3 H, s), 7.05 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.13 - 7.33 (3 H, m), 7.35 - 7.48 (5 H, m), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1 H, s), 9.46 (1 H, s)

融点：214.2-214.5℃

実施例646

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-4-イル}安息香酸



実施例645-(2)で得られた4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル（1.00 g）のテトラヒドロフラン（40 ml）及びエタノール（20 ml）に1N水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水（100 ml）に溶解し、1N塩酸（5.0 ml）で中和し、析出した結晶をろ取した。4-{1-[5-

({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-4-イル}安息香酸(956.5 mg)を無色結晶として得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (9 H, s), 1.57 - 1.82 (4 H, m), 2.08 (2 H, t, J=10.5 Hz), 2.64 - 2.83 (2 H, m), 2.89 - 3.06 (5 H, m), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 7.05 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.20 (1 H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.9 Hz), 7.35 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.38 - 7.46 (3 H, m), 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.07 (1 H, s), 9.46 (1 H, s)

融点: 165.5-168.6℃

試験例１：ＦＸＲ酵素阻害活性

「試験化合物」

(1) 実施例２の化合物

(2) 実施例９２の化合物

(3) 実施例１０７の化合物

(4) 実施例１５０の化合物

(5) 実施例１６２の化合物

(6) 実施例１９１の化合物

(7) 実施例２３６の化合物

(8) 実施例３２４の化合物

(9) 実施例３９０の化合物

(10) N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (Enamine 社製)

(11) 実施例４０４の化合物

(12) 実施例４１１の化合物

(13) 実施例４５２の化合物

(14) 実施例５５７の化合物

(15) 実施例５８４の化合物

(16) 実施例５８８の化合物

(17) 実施例６１１の化合物

(18) 実施例６１４の化合物

(19) 実施例６４１の化合物

(20) 実施例６４２の化合物

(21) 実施例２２７の化合物

「試験方法」

1.プラスミドの構築

1-1.リポータープラスミドの構築

pGL3-Promoter-neoプラスミドの作製

pGL3-Promoter Vector (Promega)をBamHIで切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化した。一方、pGFP-C1 (Clontech) をBsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNAポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化し、ネオマイシン耐性遺伝子を含む1.6kbのDNA断片を得た。両DNA断片を連結することにより、ネオマイシン耐性遺伝子がルシフェラーゼ遺伝子と逆向きに挿入されたリポータープラスミドpGL3-Promoter-neoを構築した。

pGL3-TKプラスミドの作製

ＷＯ０３０９９７９３号パンフレット、第１１３～１１４ページに記載の方法により作成した。

pGL3-TKneoプラスミドの作製

pGL3-Prmoter-neoプラスミドをKpnIおよびXbaI(宝酒造)で切断して、ネオマイシン耐性遺伝子を含む4.7kbのDNA断片を取得した。一方、pGL3-TKプラスミドをKpnIおよびXbaI(宝酒造)で切断して、Luciferase遺伝子を含む1.7kbのDNA断片を取得した。両DNA断片を連結することによりリポータープラスミドpGL3-TKneoプラスミドを構築した。

pGL3-TKneo-IREプラスミドの作製(FXR応答配列の導入)

IRコンセンサス配列（J. Biol. Chem. Vol275 No14 p10638記載）のFXR応答性エレメント（FXRE）を含むDNA断片は、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

FXRE-U：5'-pCTAGCCAAGAGGTCATTGACCTTTTTG-3'

FXRE-L：5'-pCTAGCAAAAAGGTCAATGACCTCTTGG-3'

まず、FXRE-U、FXRE-Lをアニーリングした後、プラスミドpGL3-TKneoのNheI部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、FXREが4個タンデムに連結したリポータープラスミドpGL3-TKneo-IREを選択した。

1-2.遺伝子発現プラスミドの構築

pMCMVneoプラスミドの作製

ＷＯ０３０９９７９３号パンフレット、第１１２～１１３ページに記載の方法により作成した。

ヒトRXRα発現用プラスミドpMCMVneo-hRXRαの作製

ＷＯ０３０９９７９３号パンフレット、第１１１～１１３ページに記載の方法により作成した。

ヒトFXR遺伝子のクローニング

ヒトFXR遺伝子のクローニングは、ヒト小腸cDNA（BD Bioscience、商品名：QUICK-Clone cDNA human smallintestine）を鋳型とし、GenBankにおいてAccession Number U68233として登録されている塩基配列を参考に作製したプライマーセット

HF-U：5'-TCAATTGGTACCTTAGGATGGGATCAAAAATGAATC-3'

HF-L：5'-AGTCGCGGCCGCTAATCCCCATCACTGCACGTCC-3'

を用いたPCR法により行った。

ヒト小腸cDNA（1ng／ml） 1μl、10 × Pyrobest buffer II 5μl、2.5mM dNTP溶液4μl、10μMプライマー溶液各2μl、PyrobestDNA polymerase（宝酒造）0.3μl、滅菌水35.7μl を混合して反応液とした。反応液の入ったチューブをPCR装置(アステック社)にセットした後、94℃で2分

間処理した。さらに、94℃で30秒間、56℃で30秒間、72℃で2分間のサイクルを45回繰り返した後、72℃で5分間処理した。

PCR産物をアガロースゲル電気泳動し、FXR遺伝子を含む1.4kbの増幅断片をゲルから回収した。この増幅断片をKpnIおよびNotIで処理し、同様に処理したクローニングベクターpBluescriptII(SK+)(宝酒造)と混合し、ligationhigh（東洋紡）を用いてライゲーション反応を行い、プラスミドpBlue-HFを取得した。

ヒトFXR発現用プラスミドの作製

プラスミドpMCMVneoの5.6Kb KpnI-NotI断片と上記のプラスミドpBlue-HFのhFXR遺伝子を含む1.4kb KpnI-NotI断片とを連結し、プラスミドpMCMVneo-hFXRを作製した。

2.トランスフェクション

150cm^2 tissue culture flask（コーニング社）に10%のウシ胎児血清を含むDMEM培地(Invitrogen)中にCOS-1細胞を5× 10^{6}個播種し、37℃ 5% CO_2条件下で24時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン（Invitrogen）を用いて行った。すなわち、2.5μgのpMCMVneo-hFXR、2.5μgのpMCMVneo-hRXRα、5μgのpGL3-TKneo-IRE、5μgのpRL-Tk（Promega）、100μlのPLUSReagent(Invitrogen)を55μMの2-Mercaptoethanolを含む2.5mlのOpti-MEM I中に懸濁し、15分間室温で静置した（DNA溶液）。さらに、125μlのリポフェクトアミンを55μMの2-Mercaptoethanolを含む2.5mlのOpti-MEM I中に懸濁してから上記DNA溶液と混合し、15分間室温で静置して5mlのDNA-リポフェクトアミン複合体を含む溶液を作製した。COS-1細胞の培養液をOpti-MEMI 20mlに交換して、5mlの上記溶液を添加し、37℃、5% CO_2条件下で3時間培養した。次いで、0.1%のBSA(脂肪酸不含)（和光純薬）を含むDMEM培地（Invitrogen）を25ml添加し、さらに、37℃、5%CO_2条件下で24時間培養した。

3.リポーター活性の測定

「2. トランスフェクション」でトランスフェクションした細胞を回収し、0.1%のBSA(脂肪酸不含)（和光純薬）を含むDMEM培地（Invitrogen）に2×10^5個/mlとなるように懸濁した後、96wellAssay Plate（コーニング社）の各ウェルへ細胞懸濁液を40μl ずつ播種した。続いて、化合物を5μl および刺激剤として300μMのケノデオキシコール酸(和光純薬)を5μl 添加し(終濃度 30μM)、37℃ 5% CO_2条件下で48時間培養した。培地を除去後、Hank' sBalanced Salt Solution (CAMBLEX社)で2倍希釈したピッカジーン LT7.5（東洋インキ）を20μl 添加し、撹拌後、1420ARVO Multilabel Counter（Wallac社）を用いてルシフェラーゼ活性を測定した。

4. 阻害率の計算

30μMのケノデオキシコール酸添加条件でのルシフェラーゼ活性を100%、ケノデオキシコール酸無添加条件でのルシフェラーゼ活性を0%とした百分率で算出し、化合物濃度と百分率の値をPRISM3.0(グラフパッド社)を用いて解析することにより、化合物のIC_{50}値を算出した。その結果を表1に示す。

「試験結果」

表1

試験化合物	IC_{50}（nM）	試験化合物	IC_{50}（nM）
(1)	11.0	(11)	9.6
(2)	0.57	(12)	53
(3)	4.8	(13)	96
(4)	1.4	(14)	9.8
(5)	11.0	(15)	13
(6)	0.56	(16)	6.2
(7)	2.4	(17)	2.5
(8)	30.0	(18)	35
(9)	11.0	(19)	0.57
(10)	93.0	(20)	1
		(21)	0.42

試験例2：ヒト肝細胞株におけるCYP7A1遺伝子のmRNA発現増強作用

「試験化合物」

A： N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（Enamine 社製）

「試験方法」

ヒト肝癌細胞株 HepG2（ATCC HB8065）を 0.5%ウシ胎児血含有 DMEM 培地に播種し、30mM ケノデオキシコール酸および化合物 A を添加後、24 時間培養した。RNeasy キット（キアゲン社）を用いて細胞より総 RNA を回収し、Assay-onDemand TaqManPCR プローブセット(Hs00167982_m1、アプライドバイオシステム社)を用いて定量的 RT-PCR 法により CYP7A1mRNA 発現量を測定した。36B4 遺伝子 mRNA 発現量を内部標準として CYP7A1 mRNA 発現量を補正した。対照群（ケノデオキシコール酸単独群）の CYP7A1mRNA 発現量を 100%として相対値（平均±標準誤差、n=3）を算出した。有意差検定は Williams の片側検定（*p<0.025）を用いた。その結果を表２に示す。

「試験結果」

表２に示すように、化合物Ａはケノデオキシコール酸処置細胞において、用量依存的に CYP7A1 mRNA 発現を誘導した。

表２

化合物	濃度	CYP7A1/36B4 mRNA 発現比（%）
対照群		100±18
化合物Ａ	1μM	176±27*
化合物Ａ	10μM	261±71*

試験例３：ヒト肝細胞株におけるアポ蛋白 A-I 分泌促進作用

「試験化合物」

A：N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（Enamine 社製）

「試験方法」

ヒト肝癌細胞株 Huh-7（理研ジーンバンク　RCB1366）を 10%ウシ胎児血含有 DMEM 培地に播種し、30mM ケノデオキシコール酸および化合物 A を添加後、24 時間培養した。その後、同一の組成を有する薬剤培地でさらに 24 時間培養をおこなった。ヒト apoA-I 蛋白（コスモバイオ社）を標準物質として、抗ヒト apoA-I 抗体（600-101-109、フナコシ社）および抗ヒト apoA-I 抗体（178422、フナコシ社）、ペルオキシダーゼ結合抗ウサギ IgG 抗体（014-12611、和光純薬社）を用いたサンドイッチ ELISA 法により培地上清中の apoA-I 濃度を測定した。培地回収後の細胞を 0.1mmol/LNaOH-0.1% ラウリル硫酸サルフェート溶液で可溶化後、BCA アッセイキット（ピアス社）を用いて細胞蛋白量を測定した。培地中への apoA-I 分泌量は細胞蛋白量で補正した。対照群（ケノデオキシコール酸単独群）の apoA-I 分泌量（mg/mg 蛋白）を 100%として相対値（平均±標準誤差、n=3）を算出した。有意差検定は Williams の片側検定（*p<0.025）を用いた。その結果を表３に示す。

「試験結果」

表３に示すように、化合物Ａはケノデオキシコール酸処置細胞において、用量依存的に apoA-I 分泌を促進した。

表３

化合物	濃度	ApoA-I 分泌量（%）
対照群		100±2
化合物 A	0.1μM	111±1*
化合物 A	1μM	163±2*

製剤例１

化合物（Ｉ）を有効成分として含有するＦＸＲ阻害剤（例、高脂血症治療剤等）は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品等を用いることができる。

1．カプセル剤

(1) 実施例２で得られた化合物　４０ｍｇ
(2) ラクトース　７０ｍｇ
(3) 微結晶セルロース　９ｍｇ
(4) ステアリン酸マグネシウム　１ｍｇ
１カプセル　１２０ｍｇ

(1)、(2)と(3)および(4)の１／２を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2．錠剤

(1) 実施例１５０で得られた化合物　４０ｍｇ
(2) ラクトース　５８ｍｇ
(3) コーンスターチ　１８ｍｇ
(4) 微結晶セルロース　３．５ｍｇ
(5) ステアリン酸マグネシウム　０．５ｍｇ
１錠　１２０ｍｇ

(1)、(2)、(3)、(4)の２／３および（５）の１／２を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および（５）をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

3．カプセル剤

(1) 実施例１９１で得られた化合物　４０ｍｇ
(2) ラクトース　７０ｍｇ
(3) 微結晶セルロース　９ｍｇ
(4) ステアリン酸マグネシウム　１ｍｇ
１カプセル　１２０ｍｇ

(1)、(2)と(3)および(4)の１／２を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

４．錠剤

(1)	実施例２３６で得られた化合物	４０ｍｇ
(2)	ラクトース	５８ｍｇ
(3)	コーンスターチ	１８ｍｇ
(4)	微結晶セルロース	３．５ｍｇ
(5)	ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
	１錠	１２０ｍｇ

(1)、(2)、(3)、(4)の２／３および（５）の１／２を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および（５）をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

５．カプセル剤

(1)	実施例３２４で得られた化合物	４０ｍｇ
(2)	ラクトース	７０ｍｇ
(3)	微結晶セルロース	９ｍｇ
(4)	ステアリン酸マグネシウム	１ｍｇ
	１カプセル	１２０ｍｇ

(1)、(2)と(3)および(4)の１／２を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

６．錠剤

(1)	実施例３９０で得られた化合物	４０ｍｇ
(2)	ラクトース	５８ｍｇ
(3)	コーンスターチ	１８ｍｇ
(4)	微結晶セルロース	３．５ｍｇ
(5)	ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
	１錠	１２０ｍｇ

(1)、(2)、(3)、(4)の２／３および（５）の１／２を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および（５）をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

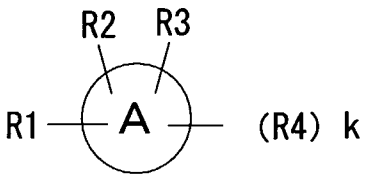
産業上の利用可能性

化合物（Ｉ）は、ＦＸＲ阻害作用を示すので、当該化合物は、高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、またはアテローム性動脈硬化症の予防および／または治療剤として非常に有用である。

本出願は、日本で出願された特願２００５－３２１６００および特願２００６－２５１８８３を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. 式（I'）：



(I')

[式中、

環Aは、５または６員芳香族複素環を示し；

Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基または置換されていてもよい環状基を示すか、あるいは

Ｒ１とＲ２が一緒になって、それらが結合している５または６員芳香族複素環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよく；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙは、－SO_2－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、水素原子またはC_{1-6}アルキ

ル基を示し、かつ、

l、mおよびnは、それぞれ独立して、0または1を示す）

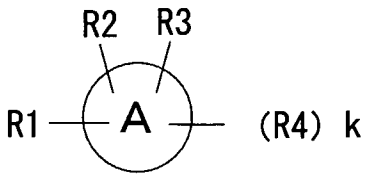
で示される基を示し、かつR3は環Aを構成する炭素原子に結合している；

R4は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示し；かつ

kは、0または1を示す]

で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含むFXR阻害剤。

2. 式（I）：



(I)

[式中、

環Aは、5または6員芳香族複素環を示し；

R1およびR2は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基を示すか、あるいは

R1とR2が一緒になって、それらが結合している5または6員芳香族複素環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよく；

R3は、式：－CONH－Ar－（X）l－（Y）m－R

（式中、Arは、置換されていてもよい2価の環状基を示し、

Xは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Yは、$－SO_2－$、－SO－、－S－、－O－、－CO－、－CON（R5）－、－N（R5）CO－（式中、R5は、水素原子または置換されて

いてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

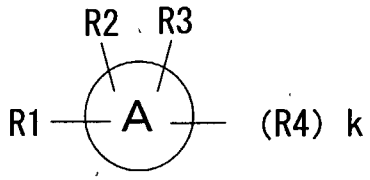
で示される基を示し、かつＲ３は環Ａを構成する炭素原子に結合している；

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子を示し；かつ

ｋは、０または１を示す］

で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含むＦＸＲ阻害剤。

３．　式（Ｉ）：



(I)

［式中、環Ａ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４およびｋは、それぞれ請求項２と同義である。

但し、

１）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの３位にそれぞれ結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではなく、かつ

２）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの５位にそれぞれ結合し、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

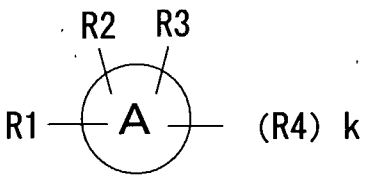
Ｙは、－SO_2－または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基である］

で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む、請求項２に記載のＦＸＲ阻害剤。

４．　式（Ｉ’）：



(I')

［式中、環Ａ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４およびｋは、それぞれ請求項１と同義である。

但し、

１）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの３位にそれぞれ結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ２は置換されていてもよい複素環基ではなく、

２）環Ａがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に、Ｒ２がピラゾールの５位にそれぞれ結合し、かつＲ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙは、－SO_2－または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒは、置換されていてもよい環状基である）

で示される基であり、

3）環Aがピラゾールであり、Ｒ１がピラゾールの１位に結合し、かつＲ１が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である場合には、Ｒ３はピラゾールの４位に結合し、

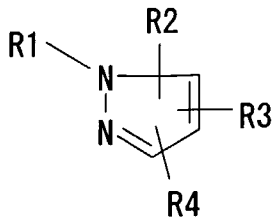
4）環Aは、トリアゾールではなく、かつ

5）環Aがオキサゾール、チアゾールまたはイミダゾールの場合には、mは１であり、かつＹは－Ｏ－ではない]

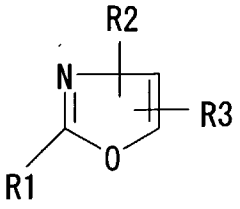
で示される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含む、請求項１に記載のＦＸＲ阻害剤。

5．　環Aが、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、フラン、チオフェン、ピリジンまたはピリミジンである、請求項１または２に記載のＦＸＲ阻害剤。

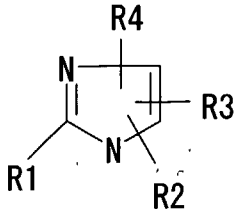
6．　式（Ｉ）で示される化合物が、以下の式（Ｉａ）～（Ｉｉ）：



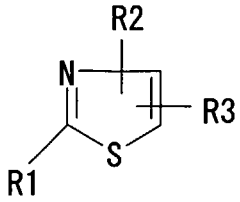
(Ia)



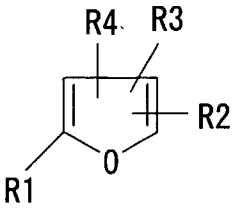
(Ib)



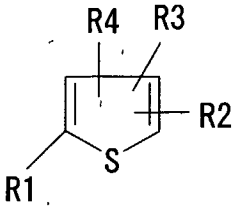
(Ic)



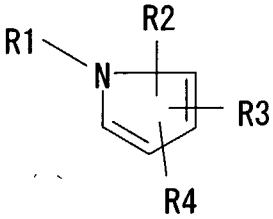
(Id)



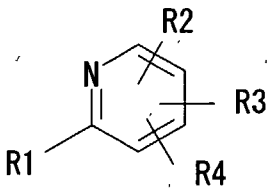
(Ie)



(If)

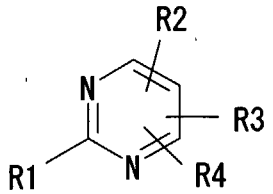


(Ig)



(Ih)

または

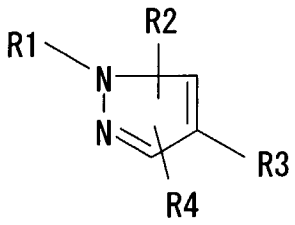


(Ii)

（式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３およびＲ４は、それぞれ請求項２と同義である）で示される化合物である、請求項２に記載のＦＸＲ阻害剤。

７．　Ｒ２が結合している環Ａの構成原子と、Ｒ３が結合している環Ａの構成原子とが隣接している、請求項１または２に記載のＦＸＲ阻害剤。

８．　式（Ｉ）で示される化合物が、以下の式（Ｉａａ）：



(Iaa)

(式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３およびＲ４は、それぞれ請求項２と同義である)で示される化合物である、請求項２に記載のＦＸＲ阻害剤。

９．　Ｒ１およびＲ２が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基である、請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１０．　Ｒ１が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつＲ２が置換されていてもよいC_{6-14}アリール基である、請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１１．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

(式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基、置換されていてもよい２価の縮合環状炭化水素基または置換されていてもよい２価の複素環基であり、

Ｘが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基であり、

Ｙが、－SO_2－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－または－ＣＨ（ＯＨ）－であり、

Rが、水素原子、置換されていてもよい窒素含有複素環基、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C_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基であり、かつ

lおよびmが、それぞれ独立して、0または1である）

で示される基である、

請求項8に記載のＦＸＲ阻害剤。

１２．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基または置換されていてもよい2価の窒素含有縮合複素環基であり、

Ｙが、$-SO_2-$または－ＣＯ－であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基である、

請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１３．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Ｙが、－ＣＯ－であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基である）

で示される基である、

請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１４．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｙ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいフェニレン基であり、

Ｙが、－ＣＯ－であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよいピペリジニル基である）

で示される基である、

請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１５．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい２価の窒素含有縮合複素環基であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基である、

請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１６．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基、置換されていてもよいインダゾリレン基または置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基である）

で示される基である、

請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１７．　Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－Ｒ

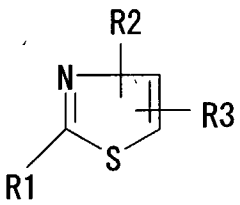
（式中、Ａｒが、置換されていてもよいインドリニレン基、置換されていてもよいインドリレン基または置換されていてもよいベンズイミダゾリレン基であり、かつ

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリール基または置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基である）

で示される基である、

請求項８に記載のＦＸＲ阻害剤。

１８．　式（Ｉ）で示される化合物が、以下の式（Ｉｄ）：



(Id)

[式中、

Ｒ１が、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基であり；

Ｒ２が、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい２価の環状基であり、

Ｘが、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよい$Ｃ_{2-10}$アルケニレン基であり、

Ｙが、$－ＳＯ_{2}－$または－ＣＯ－であり、

Rが、水素原子または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

lおよびmが、それぞれ独立して、0または1である）

で示される基である]

で示される化合物である、請求項2に記載のFXR阻害剤。

19. R1が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；

R2が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；かつ

R3が、式：－CONH－Ar－（X）l－（Y）m－R

（式中、Arが、置換されていてもよいC_{6-14}アリーレン基であり、

Xが、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基であり、

Yが、$-SO_2-$または－CO－であり、

Rが、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

lおよびmが、それぞれ独立して、0または1である）

で示される基である、

請求項18に記載のFXR阻害剤。

20. R1が、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；

R2が、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキル基、置換されていてもよいC_{6-14}アリール基または置換されていてもよい窒素含有複素環基であり；かつ

Ｒ３が、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒが、置換されていてもよい$Ｃ_{6-14}$アリーレン基であり、

Ｘが、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基であり、

Ｙが、－ＣＯ－であり、

Ｒが、置換されていてもよい窒素含有複素環基であり、かつ

ｌおよびｍが、それぞれ独立して、０または１である）

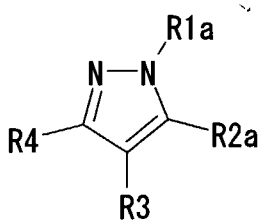
で示される基である、

請求項１８に記載のＦＸＲ阻害剤。

２１．　ｎが０である、請求項１に記載のＦＸＲ阻害剤。

２２．　高脂血症、低ＨＤＬコレステロール血症、またはアテローム性動脈硬化症の予防および／または治療剤である、請求項１または２に記載のＦＸＲ阻害剤。

２３．　式（Ｉ－Ａ）：



(I-A)

[式中、

Ｒ１ａは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し、

Ｒ２ａは、置換されていてもよい環状基を示すか、あるいは

Ｒ１ａとＲ２ａが一緒になって、それらが結合しているピラゾール環の構成原子と共に、置換されていてもよい環を形成してもよく；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－（ＣＲ６Ｒ７）ｎ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよい$Ｃ_{2-10}$アルケニレン基を示し、

Ｙは、$－ＳＯ_{2}－$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基、$Ｃ_{1-10}$アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロ$Ｃ_{1-10}$アルキル基またはシアノ基を示し、

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、水素原子または$Ｃ_{1-6}$アルキル基を示し、かつ、

ｌ、ｍおよびｎは、それぞれ独立して、０または１を示す）

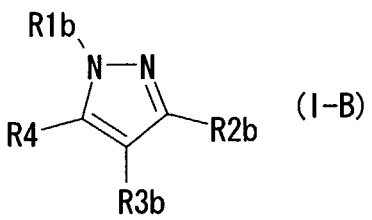
で示される基を示し；かつ

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す。

但し、Ｒ１ａおよびＲ２ａが共に置換されていてもよいフェニル基のとき、Ｙは－Ｏ－ではない]

で示される化合物またはその塩。

２４．　式（Ｉ－Ｂ）：



(I-B)

[式中、

Ｒ１ｂは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルスルホニル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｂは、置換されていてもよいフェニル基を示し；

Ｒ３ｂは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒｂ－（Ｘ）ｌ－Ｙｂ－Ｒ

（式中、Ａｒｂは、C_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子で置換されている２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙｂは、$-SO_2-$、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５ｂ）－（式中、Ｒ５ｂは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌは、０または１を示す）

で示される基を示し；かつ

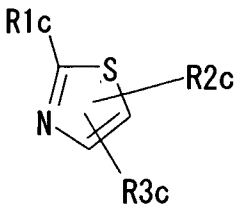
Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す。

但し、

Ｎ－［（４－メチル－３－（４－モルホリニルスルホニル）フェニル）］－３－（４－メチルフェニル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミドを除く］

で示される化合物またはその塩。

２５．　式（Ｉ－Ｃ）：



(I-C)

[式中、

Ｒ１ｃは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｃは、置換されていてもよい環状基を示し；かつ

Ｒ３ｃは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－Ｙｃ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙｃは、－SO_2－、－ＣＯ－または－ＣＯＮ（Ｒ５ｃ）－（式中、Ｒ５ｃは、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）を示し、

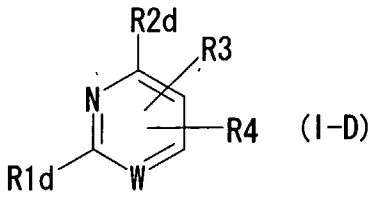
Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌは、０または１を示す）

で示される基を示す]

で示される化合物またはその塩。

２６．　式（Ｉ－Ｄ）：



(I-D)

[式中、

Ｒ１ｄは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよいフェニル基を示し；

Ｒ２ｄは、置換されていてもよいフェニル基を示し；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙは、－SO_2－、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

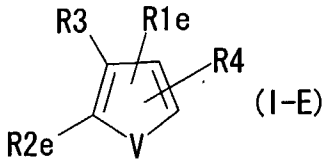
で示される基を示し；

Ｗは、Ｃ、ＣＨまたはＮを示し；かつ

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す]

で示される化合物またはその塩。

２７．　式（Ｉ－Ｅ）：



[式中、

Ｒ１ｅは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｅは、置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキレン基または置換されていてもよい$Ｃ_{2-10}$アルケニレン基を示し、

Ｙは、$－ＳＯ_{2}－$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい$Ｃ_{7-13}$アラルキル基、$Ｃ_{1-10}$アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロ$Ｃ_{1-10}$アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

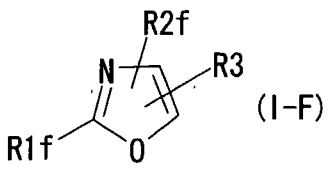
で示される基を示し；

Ｖは、Ｏ、Ｓ、ＮまたはＮＨを示し；かつ

Ｒ４は、水素原子、置換されていてもよい$Ｃ_{1-10}$アルキル基、シアノ基またはハロゲン原子を示す]

で示される化合物またはその塩。

２８．　式（Ｉ－Ｆ）：



(I-F)

[式中、

Ｒ１ｆは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ２ｆは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基または置換されていてもよい環状基を示し；かつ

Ｒ３は、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－（Ｙ）ｍ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙは、$-SO_2-$、－ＳＯ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＯＮ（Ｒ５）－、－Ｎ（Ｒ５）ＣＯ－（式中、Ｒ５は、水素原子または置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基を示す）または－ＣＨ（ＯＨ）－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

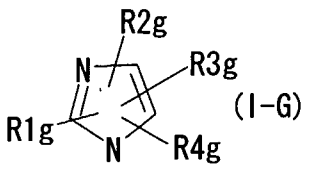
ｌおよびｍは、それぞれ独立して、０または１を示す）

で示される基を示す。

但し、Ｒ１ｆがフェニル基のとき、Ｒ３は、オキサゾール環の酸素原子に隣接する炭素原子に結合する]

で示される化合物またはその塩。

２９．　式（Ｉ－Ｇ）：



[式中、

Ｒ１ｇおよび Ｒ２ｇは、それぞれ独立して、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基、置換されていてもよいC_{1-10}アルキルチオ基または置換されていてもよい環状基を示し；

Ｒ３ｇは、式：－ＣＯＮＨ－Ａｒ－（Ｘ）ｌ－Ｙｇ－Ｒ

（式中、Ａｒは、置換されていてもよい２価の環状基を示し、

Ｘは、置換されていてもよいC_{1-10}アルキレン基または置換されていてもよいC_{2-10}アルケニレン基を示し、

Ｙｇは、－SO_2－または－ＣＯ－を示し、

Ｒは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、C_{1-10}アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロC_{1-10}アルキル基またはシアノ基を示し、かつ

ｌは、０または１を示す）

で示される基を示し、かつＲ３ｇはイミダゾール環を構成する炭素原子に結合している；かつ

Ｒ４ｇは、水素原子、置換されていてもよいC_{1-10}アルキル基またはハロゲン原子を示す]

で示される化合物またはその塩。

３０．　1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[4-メチル-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-{4-クロロ-3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボ

キサミド、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-{3-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)スルホニル]-4-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸、

N-(3-ベンゾイル-4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-({1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-クロロベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸、

N-{4-クロロ-3-[(4-フルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-N-[1-(5-フェニルペンチル)-1H-インドール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-{1-[2-クロロ-5-({[1-[1,1-ジメチル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息香酸メチル、

4-{1-[5-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}安息

香酸メチル、

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[1-エチル-1-(4-フェノキシフェニル)プロピル]カルバモイル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-(4-クロロ-3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-({1-[2-クロロ-5-({[2-シクロプロピル-5-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)安息香酸、

N-(4-クロロ-3-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-2-イソプロピル-5-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド、

1-tert-ブチル-N-[4-クロロ-3-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)フェニル]-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、

4-[1-(5-{[(1-ベンジル-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-2-クロロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]安息香酸、

4-(4-{2-[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-1H-インドール-1-イル]エチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸、および

4-(4-{[6-({[1-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)-1H-インダゾール-1-イル]メチル}ピペリジン-1-イル)安息香酸、

からなる群から選ばれる化合物またはその塩。

３１．　請求項２３～３０のいずれかに記載の化合物のプロドラッグ。

３２．　請求項２３～３０のいずれかに記載の化合物またはそのプロドラッグを含むＦＸＲ阻害剤。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Heterocyclic Amide Compound and Use Thereof

<130> 09990

<150> JP2005-321600

<151> 2005-11-04

<150> JP2006-251883

<151> 2006-09-15

<160> 4

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 1
ctagccaaga ggtcattgac ctttttg 27

<210> 2
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 2
ctagcaaaaa ggtcaatgac ctcttgg 27

<210> 3
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 3
tcaattggta ccttaggatg ggatcaaaaa tgaatc 36

<210> 4
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> primer

<400> 4
agtcgcggcc gctaatcccc atcactgcac gtcc 34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/322420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 03/015771 A1 (LION BIOSCIENCE AG.), 27 February, 2003 (27.02.03), & EP 1423111 A1 & US 2003/0187042 A1	1-4,7,21,22 10,13-17
X A	JP 2005-35966 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 February, 2005 (10.02.05), & WO 2004/022551 A1 & CA 2497901 A & EP 1535915 A1 & US 2006/0100261 A1	1-7,21,22 10,13-17
X A	WO 2005/037199 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 28 April, 2005 (28.04.05), & US 2005/080087 A1 & EP 1670460 A2	1-9,11,21,22 10,13-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January, 2007 (16.01.07)	23 January, 2007 (23.01.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/322420

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 00/47558 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 17 August, 2000 (17.08.00), & CA 2362381 A1 & NZ 514095 A & EP 1176140 A1 & BR 2000008173 A & US 7015218 B1	1-9,11,21,22 10,13-17
X A	WO 2004/043951 A1 (CAREX SA), 27 May, 2004 (27.05.04), & AU 2003282051 A1	1-9,11,12, 21,22 10,13-17
X A	JP 2005-507932 A (Bayer Pharmaceuticals Corp.), 24 March, 2005 (24.03.05.), & WO 03/37332 A1 & US 2005/0014805 A1 & EP 1435951 A1 & CA 2463441 A	1-7,18-22 10,13-17
X A	WO 2004/099156 A1 (BRYSTOL-MYERS SQUIBB CO.), 18 November, 2004 (18.11.04), & JP 2006-525359 A & AU 2004236240A1 & CA 2524321 A1 & US 2004/248853 A1 & US 2005/004176 A1 & US 2005/159424 A1 & EP 1618092 A1 & BR 2004009949 A & CN 1816529 A & NO 2005004970 A & US 2006/247247 A1	23,31,32 30
X	JP 2003-528070 A (E.I. Du Pont De Nemours & Co.), 24 September, 2003 (24.09.03), & WO 01/70671 A2 & CA 2400167 A1 & AU 200150946 A & EP 1265850 A2 & BR 2001009757 A & NZ 520728 A & EP 1700845 A1 & ZA 2002006148 A & US 2003/229050 A1 & US 2004/142984 A1 & US 2006/079561 A1	23,26,31
A	BRATENKO, M. K. et al., 4-Functionally substituted 3-heterylpyrazoles: III. 3-Aryl (heteryl)pyrazole-4-carboxylic acids and their derivatives, Russian Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol.37, No.4, p.552-555	24,30-32
A	WO 2005/073165 A1 (Mitsui Chemicals, Inc.), 11 August, 2005 (11.08.05), & AU 2004315003 A1 & CA 2554437 A1 & EP 1714958 A1	25,30-32
X	WO 2005/021486 A1 (Japan Tobacco Inc.), 10 March, 2005 (10.03.05), & EP 1669345 A1 & US 2006/205726 A1	26,31,32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/322420

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-510564 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 April, 2005 (21 04.05), & WO 03/045921 A1 & CA 2468716 A1 & AU 2002344567 A1 & EP 1472226 A1 & US 2005/038035 A1	26,31,32
X	US 5776954 A (MERCK & CO., INC.), 07 July, 1998 (07.07.98), (Family: none)	27,31,32
X A	JP 4-507422 A (Uniroyal Chemical Ltd./ Uniroyal Chemical Ltee), 14 December, 1992 (14.12.92), & WO 91/05761 A1 & US 5268389 A & CA 2067381 A & AU 9066035 A & ZA 9008094 A & BR 9007758 A & EP 497816 A1 & IL 95956 A & CN 1051036 A & US 5693827 A	28,31 32
X A	JP 2002-529455 A (James Black Foundation Ltd.), 10 September, 2002 (10.09.02), & WO 00/27823 A1 & CA 2346108 A1 & BR 9915194 A & EP 1178969 A1 & NO 2001002288 A & US 6479531 B1	29,31 30,32
X	WO 2005/051949 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 June, 2005 (09.06.05), & EP 1690863 A1	29,31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/322420

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D207/34(2006.01)i, *A61K31/381* (2006.01)i, *A61K31/40*(2006.01)i, *A61K31/415*(2006.01)i, *A61K31/4155*(2006.01)i, *A61K31/4178*(2006.01)i, *A61K31/4184*(2006.01)i, *A61K31/42*(2006.01)i, *A61K31/422*(2006.01)i, *A61K31/4245*(2006.01)i, *A61K31/427*(2006.01)i, *A61K31/454*(2006.01)i, *A61K31/4709*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K31/541*(2006.01)i, *A61K31/553*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D213/81*(2006.01)i, *C07D213/82*(2006.01)i, *C07D231/14*(2006.01)i, *C07D233/90*(2006.01)i, *C07D239/28*(2006.01)i, *C07D261/18*(2006.01)i, *C07D263/34*(2006.01)i, *C07D277/20*(2006.01)i, *C07D277/56*(2006.01)i, *C07D307/68*(2006.01)i, *C07D333/38*(2006.01)i, *C07D401/04*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D403/12*(2006.01)i, *C07D409/12*(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i, *C07D417/14*(2006.01)i, *C07D487/04*(2006.01)i, *C07D498/04*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D207/34, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/42, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/454, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/553, A61P3/06, A61P9/10, A61P43/00, C07D213/81, C07D213/82, C07D231/14, C07D233/90, C07D239/28, C07D261/18, C07D263/34, C07D277/20, C07D277/56, C07D307/68, C07D333/38, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D417/14, C07D487/04, C07D498/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/322420

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The heterocyclic amide compound of the formula (I') of claim 1 in the present application is already known at the time of filing the present application, as disclosed in WO 2004/099156 A1, WO 2005/021486 A1, JP 4-507422 and the like.

Based on this fact, the following comments can be made.

I. The special technical feature of the inventions of claims 1-22 resides in a FXR inhibitor comprising a heterocyclic amide compound as an active ingredient.

II. The special technical feature of the inventions of claims 23 and 30 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to these claims resides in a pyrazole compound of the formula (I-A).

III. The special technical feature of the inventions of claims 24 and 30 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to these claims resides in a pyrazole compound of the formula (I-B).

IV. The special technical feature of the inventions of claims 25 and 30 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to these claims resides in a thiazole compound of the formula (I-C).

V. The special technical feature of the invention of claim 26 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to the claim resides in a pyridine or pyrimidine compound of the formula (I-D).

VI. The special technical feature of the invention of claim 27 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to the claim resides in a pyrrole, furan or thiophen compound of the formula (I-E).

VII. The special technical feature of the invention of claim 28 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to the claim resides in an oxazole compound of the formula (I-F).

VIII. The special technical feature of the inventions of claims 29 and 30 and parts of the inventions of claims 31 and 32 referring to these claims resides in an imidazole compound of the formula (I-G).

Since it does not appear that there is any technical relationship among the groups of inventions I to VIII above involving one or more of the same or corresponding special technical features, these inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

<Subject of search>

The formulae (I'), (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F) and (I-G) include within their scopes a wide variety of compounds. Therefore, in this international search report, search was made through prior-art documents based on the compounds specifically cited in the description.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３２２４２０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAOLD(STN), CAplus(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	WO 03/015771 A1 (LION BIOSCIENCE AG) 2003.02.27	1-4,7,21,22
A	& EP 1423111 A1 & US 2003/0187042 A1	10,13-17
X	JP 2005-35966 A (武田薬品工業株式会社) 2005.02.10	1-7,21,22
A	& WO 2004/022551 A1 & CA 2497901 A & EP 1535915 A1 & US 2006/0100261 A1	10,13-17
X	WO 2005/037199 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2005.04.28	1-9,11,21,22
A	& US 2005/080087 A1 & EP 1670460 A2	10,13-17

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 １６．０１．２００７	国際調査報告の発送日 ２３．０１．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　９２８２ 中木　亜希 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X A	WO 00/47558 A1 (吉富製薬株式会社) 2000.08.17 & CA 2362381 A1 & NZ 514095 A & EP 1176140 A1 & BR 2000008173 A & US 7015218 B1	1-9,11,21,22 10,13-17
X A	WO 2004/043951 A1 (CAREX SA) 2004.05.27 & AU 2003282051 A1	1-9,11,12,21 ,22 10,13-17
X A	JP 2005-507932 A (ﾊﾞｲｴﾙ・ﾌｧｰﾏｼｭｰﾁｶﾙｽﾞ・ｺｰﾎﾟﾚｰｼｮﾝ) 2005.03.24 & WO 03/37332 A1 & US 2005/0014805 A1 & EP 1435951 A1 & CA 2463441 A	1-7,18-22 10,13-17
X A	WO 2004/099156 A1 (BRYSTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2004.11.18 & JP 2006-525359 A & AU 2004236240A1 & CA 2524321 A1 & US 2004/248853 A1 & US 2005/004176 A1 & US 2005/159424 A1 & EP 1618092 A1 & BR 2004009949 A & CN 1816529 A & NO 2005004970 A & US 2006/247247 A1	23,31,32 30
X	JP 2003-528070 A (ｲｰ・ｱｲ・ﾃﾞｭﾎﾟﾝ・ﾄﾞｳ・ﾇﾑｰﾙ・ｱﾝﾄﾞ・ｶﾝﾊﾟﾆｰ) 2003.09.24 & WO 01/70671 A2 & CA 2400167 A1 & AU 200150946 A & EP 1265850 A2 & BR 2001009757 A & NZ 520728 A & EP 1700845 A1 & ZA 2002006148 A & US 2003/229050 A1 & US 2004/142984 A1 & US 2006/079561 A1	23,26,31
A	BRATENKO, M. K. et al., 4-Functionally substituted 3-heterylpyrazoles: III. 3-Aryl(heteryl)pyrazole-4-carboxylic acids and their derivatives, Russian Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol.37, No.4, p.552-555	24,30-32
A	WO 2005/073165 A1 (三井化学株式会社) 2005.08.11 & AU 2004315003 A1 & CA 2554437 A1 & EP 1714958 A1	25,30-32
X	WO 2005/021486 A1 (日本たばこ産業株式会社) 2005.03.10 & EP 1669345 A1 & US 2006/205726 A1	26,31,32
X	JP 2005-510564 A (藤沢薬品工業株式会社) 2005.04.21 & WO 03/045921 A1 & CA 2468716 A1 & AU 2002344567 A1 & EP 1472226 A1 & US 2005/038035 A1	26,31,32
X	US 5776954 A (MERCK & CO.,INC.) 1998.07.07 (ファミリーなし)	27,31,32

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X A	JP 4-507422 A (ユニロイヤル ケミカル リミテッド/ユニロイヤル ケミカル リミテ) 1992.12.24 & WO 91/05761 A1 & US 5268389 A & CA 2067381 A & AU 9066035 A & ZA 9008094 A & BR 9007758 A & EP 497816 A1 & IL 95956 A & CN 1051036 A & US 5693827 A	28,31 32
X A	JP 2002-529455 A (ジェームズ・ブラック・ファウンデーション・リミテッド) 2002.09.10 & WO 00/27823 A1 & CA 2346108 A1 & BR 9915194 A & EP 1178969 A1 & NO 2001002288 A & US 6479531 B1	29,31 30,32
X	WO 2005/051949 A1 (住友製薬株式会社) 2005.06.09 & EP 1690863 A1	29,31

発明の属する分野の分類
C07D207/34(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/81(2006.01)i,
C07D213/82(2006.01)i, C07D231/14(2006.01)i, C07D233/90(2006.01)i,
C07D239/28(2006.01)i, C07D261/18(2006.01)i, C07D263/34(2006.01)i,
C07D277/20(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i, C07D307/68(2006.01)i,
C07D333/38(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i,
C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料
C07D207/34, A61K31/381, A61K31/40, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/4178, A61K31/4184, A61K31/42, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/454, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/553, A61P3/06, A61P9/10, A61P43/00, C07D213/81, C07D213/82, C07D231/14, C07D233/90, C07D239/28, C07D261/18, C07D263/34, C07D277/20, C07D277/56, C07D307/68, C07D333/38, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D409/12, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D417/14, C07D487/04, C07D498/04

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３２２４２０

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページを参照。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☑ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

＜第ＩＩＩ欄の続き＞

WO 2004/099156 A1, WO 2005/021486 A1, JP 4-507422 A等に記載されているように、本願請求の範囲１に記載の式（Ｉ’）で示される複素環アミド化合物は、本願出願前に既に公知物質であった。

してみると、

Ｉ：請求の範囲１－２２に記載された発明の特別な技術的特徴は、複素環アミド化合物を有効成分とするＦＸＲ阻害剤に関するものであり、

ＩＩ．請求の範囲２３，３０、及び、これらを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ａ）で示されるピラゾール化合物に関するものであり、

ＩＩＩ．請求の範囲２４，３０、及び、これらを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ｂ）で示されるピラゾール化合物に関するものであり、

ＩＶ．請求の範囲２５，３０、及び、これらを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ｃ）で示されるチアゾール化合物に関するものであり、

Ｖ．請求の範囲２６、及び、これを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ｄ）で示されるピリジン又はピリミジン化合物に関するものであり、

ＶＩ．請求の範囲２７、及び、これらを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ｅ）で示されるピロール、フラン又はチオフェン化合物に関するものであり、

ＶＩＩ．請求の範囲２８、及び、これらを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ｆ）で示されるオキサゾール化合物に関するものであり、

ＶＩＩＩ．請求の範囲２９，３０、及び、これらを引用する請求の範囲３１並びに３２に記載された発明の特別な技術的特徴は、式（Ｉ－Ｇ）で示されるイミダゾール化合物に関するものである。

そして、上記発明Ｉ～ＶＩＩＩは、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

＜調査の対象について＞

式（Ｉ’）、（Ｉ）、（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｆ）及び（Ｉ－Ｇ）には非常に多数の化合物が包含されるものであるから、この国際調査報告では明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術調査を行った。