(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5140600号
(P5140600)

(45)発行日　平成25年2月6日(2013.2.6)　(24)登録日　平成24年11月22日(2012.11.22)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 471/04	***(2006.01)***	C07D 471/04	104Z
A61K 31/437	*(2006.01)*	C07D 471/04	CSP
A61K 31/444	*(2006.01)*	A61K 31/437	
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K 31/444	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K 31/4545	

請求項の数 15　(全 141 頁)　最終頁に続く

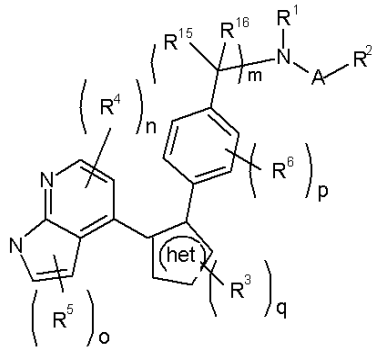
(21)出願番号	特願2008-547720 (P2008-547720)
(86)(22)出願日	平成18年12月19日 (2006.12.19)
(65)公表番号	特表2009-521492 (P2009-521492A)
(43)公表日	平成21年6月4日 (2009.6.4)
(86)国際出願番号	PCT/US2006/062289
(87)国際公開番号	WO2007/076348
(87)国際公開日	平成19年7月5日 (2007.7.5)
審査請求日	平成21年12月9日 (2009.12.9)
(31)優先権主張番号	60/753,383
(32)優先日	平成17年12月23日 (2005.12.23)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　591002957
グラクソスミスクライン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ　ＬＬＣ
アメリカ合衆国１９１０２ペンシルベニア州フィラデルフィア、ノース・シックスティーンス・ストリート２００番、ワン・フランクリン・プラザ
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史

最終頁に続く

(54)【発明の名称】オーロラキナーゼのアザインドール阻害薬

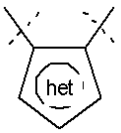
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



Ｉ

［式中：
式：

【化２】



は、５員の芳香族複素環断片を表し；

Ａは、＞Ｃ＝Ｙまたは＞Ｓ（Ｏ）$_{x}$であり、ここで、ＹはＯ、Ｓ、またはＮ－Ｒ^{1}であり；ここで、ｘは、１または２であり；

Ｒ^{1}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、またはシクロプロピルであり；

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシメチル、ヒドロキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、またはＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、ただし、ＡがＳ（Ｏ）$_{x}$である場合、Ｒ^{2}はＨではなく；ここで、ｙは、０、１、または２であり；およびｚは、置換についてＡｒ上で利用可能な部位数以下の自然数であり；

Ａｒは、フェニルまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{3}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{w}$－Ｒ^{10}であり；ここで、ｗは１または２であり；

Ｒ^{4}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、またはＡｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$であり；

Ｒ^{5}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、－Ａｒ－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、－Ａ’－ＮＲ^{1}－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－Ａ’’、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－Ａ’’’、または－Ａｒ’－（Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}）$_{c}$であり；

ここで、Ａ’は、Ｃ（Ｏ）またはＣＨ$_{2}$であり；Ａ’’は、Ｈ、ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－チオアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＯＨであり；Ａ’’’は、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、または－ＮＲ^{13}Ｒ^{14}であり；および、Ａｒ’は、５または６員のヘテロシクロアルキル環であり；

ここで、ａは、独立して、０、１、または２であり；ｂは、１、２、または３であり、ただし、ｂが１である場合、Ａ’’はＨであり；および、ｃは０または１であり；

Ｒ^{6}および各Ｒ^{7}は、各々独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ＣＯＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ＯＨ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヘテロアリール、またはフェニルであり；

Ｒ^{8}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルであり；

Ｒ^{9}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$であるか；あるいは、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、またはＯＨで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{10}は、ヘテロシクロアルキル、Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、ＣＯＯＨ、またはＣ（Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}であり；

Ｒ^{11}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキルであり；

Ｒ^{12}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、またはヒドロキ

シ－C_1－C_3－アルキルであるか；あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、またはヒドロキシで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{13}は、H、C_1－C_6－アルキル、またはヒドロキシ－C_1－C_6－アルキルであり；

R^{14}は、H、C_1－C_6－アルキル、ハロ－C_1－C_6－アルキル、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ、またはSO_2CH_3であるか；あるいは、R^{13}およびR^{14}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、またはＯＨで置換されていてもよい５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ならびに

R^{15}およびR^{16}は、各々独立して、H、C_1－C_6－アルキル，またはハロであるか、あるいは、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合する炭素原子を一緒になって、シクロプロピル、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、またはＣ＝ＮＲ^{1}を形成し；

ｍは、０または１であり；

ｎ、ｏ、およびｑは、各々独立して、０、１、または２であり；ならびに

ｐは、０、１、２、３、または４である］

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項２】

ｍが０である、請求項１記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

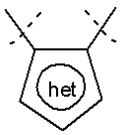
【請求項３】

ｎが０であって；ｐが０、１、または２であり、各R^6が、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルカルボニル、アミノ、C_1－C_6－アルキルアミノ、ジ－C_1－C_6－アルキルアミノ、アミノ－C_1－C_6－アルキル、ＯＨ、ハロ－C_1－C_6－アルキル、またはC_1－C_6－アルコキシである、請求項２記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項４】

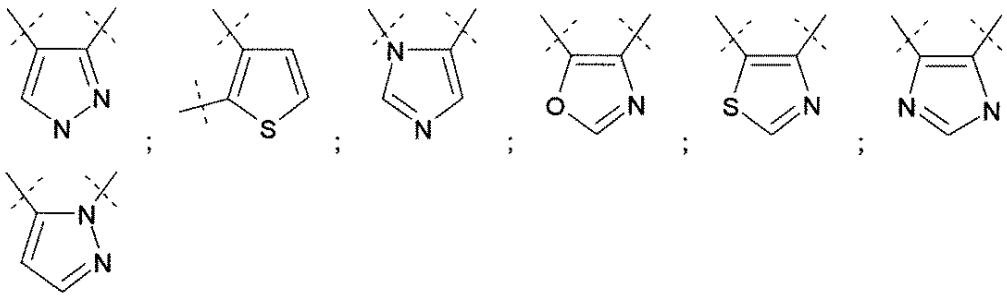
ｐが０であり、式：

【化３】



が、

【化４】



；

；

；

；

；

；または

である、請求項３記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

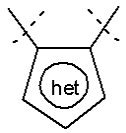
【請求項５】

ｑが０または１であって、R^3が、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、ハロ－C_1－C_6－アルキル、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、アミノ－C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、ジ－C_1－C_6－ア

ルキルアミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_w$－Ｒ^{10}であり、ここで、ｗは１または２であって、Ｒ^{10}は、ヘテロシクロアルキル、Ａｒ－（Ｒ^7）$_z$、ＣＯＯＨ、またはＣ（Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}であり、Ｒ^{11}は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$－アルキルであり；Ｒ^{12}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、またはヒドロキシ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキルであるか；あるいは、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルコキシ、またはヒドロキシで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ならびに

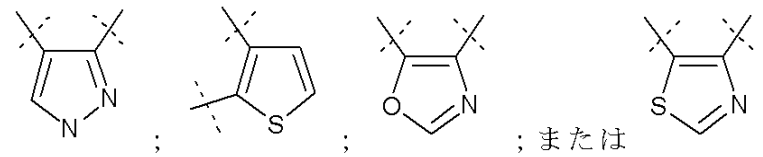
式：

【化５】



が、

【化６】

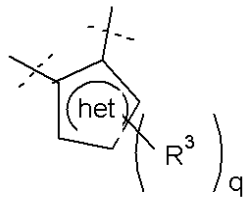


である、請求項４記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項６】

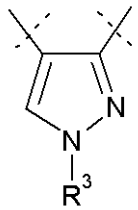
式：

【化７】



が、

【化８】



である、請求項５記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項７】

Ｒ^{3}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$－アルケニル、ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、アミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、ジ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル，　－（ＣＨ$_2$）$_w$－Ｒ^{10}であり、ここで、ｗは１または２であって、Ｒ^{10}は、ヘテロシクロアルキル、Ａｒ－（Ｒ^7）$_z$、ＣＯＯＨ、またはＣ（Ｏ）-ＮＲ^{11}Ｒ^{12}であり、ここで、Ｒ^{11}は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_3$－アルキルであり；Ｒ^{12}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、またはヒドロキシ－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキルであるか；あるいは、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、それらが結合する窒素と一緒に

なって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、またはヒドロキシで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成する、請求項６記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項８】

R^1がＨであって、R^2が、C_1－C_6－アルキル、フルオロ－C_1－C_6－アルキル、フェニル、チエニルメチル、C_3－C_6－シクロアルキル、ハロフェニル、シアノフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、Ｎ－メチルピロリル、またはNR^8R^9であり、ここで、R^8は、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり、R^9は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6－シクロアルキル、フェニル、ハロフェニル、シアノフェニル、トリル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピロリル、ピリジニル、チアゾリル、またはチエニルであるか、あるいは、R^8およびR^9は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、またはピペリジニル基を形成し；

R^3が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロピル、メトキシベンジル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、酢酸、アセトアミド、モルホリニルオキソエチル、メトキシフェニルアセトアミド、ヒドロキシエチルアセトアミド、またはジヒドロキシプロピルであり；

R^4が、C_1－C_6－アルキル、ハロ、またはジメチルアミノメチルフェニルであり；ｎが、０または１であり；ならびに

R^5が、アセトアニリド、ジメチルアミノメチルフェニル、メチルアミノメチルフェニル、モルホリノメチルフェニル、ピロリジニルメチルフェニル、エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノメチルフェニル、２－ヒドロキシエチル－１－ピペラジニルメチルフェニル、ヒドロキシルメチルフェニル、４－メチル－１－ピペラジニルピリミジニル、モルホリノエチルアミノメチル、ヒドロキシエチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルカルボニルテトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、モルホリノピリジニル、モルホリノカルボニルテトラヒドロピリジニル、メチルスルホニルエチルアミノメチル、４－メチルピペラジニルプロピルアミノメチル、$-CH_2CH_2C(O)-A'''$、ここで、A’’’は、C_1－C_2－アルコキシ、ＯＨ、または４－メチルピペラジニルであり；または$-C(O)NH(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$であり、ここで、$R^{13}$および$R^{14}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｎ－モルホリノ、Ｎ－チオモルホリノ、ピペラジニルまたは４-メチルピペラジニルを形成するか、または$-C(O)NH(CH_2)_r-SCH_3$であり；ｒは、２または３である、請求項７記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項９】

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；

Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア；

Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレア；

Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］

フェニル}－N，N－ジメチルウレア；
N－{4－［4－（2－{4－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N’－エチルウレア；
N’－［4－（1－エチル－4－{2－［4－（1－ピロリジニルメチル）フェニル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル}－1H－ピラゾール－3－イル）フェニル］－N，N－ジメチルウレア；
N’－（4－{1－エチル－4－［2－（1，2，3，6－テトラヒドロ－4－ピリジニル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－1H－ピラゾール－3－イル}フェニル）－N，N－ジメチルウレア；
N’－［4－（4－{2－［3－（ジメチルアミノ）フェニル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル}－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル）フェニル］－N，N－ジメチルウレア；
N’－{4－［4－（2－{4－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレア；
N’－{4－［4－（2－{4－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－（1－メチルエチル）－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレア；
N，N－ジメチル－N’－［4－（1－メチル－4－{2－［4－（1－ピロリジニルメチル）フェニル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル}－1H－ピラゾール－3－イル）フェニル］ウレア；
N’－（4－{4－［2－（4－{［エチル（2－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル}フェニル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル}フェニル）－N，N－ジメチルウレア；
N’－{4－［4－（2－{4－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジエチルウレア；
N，N－ジエチル－N’－［4－（1－エチル－4－{2－［4－（1－ピロリジニルメチル）フェニル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル}－1H－ピラゾール－3－イル）フェニル］ウレア；
N’－（4－{1－エチル－4－［2－（4－{［エチル（2－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル}フェニル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－1H－ピラゾール－3－イル}フェニル）－N，N－ジメチルウレア；
N’－{4－［4－［2－（4－{［エチル（2－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル}フェニル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－1－（1－メチルエチル）－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレア；
N，N－ジエチル－N’－（4－{4－［2－（4－{［4－（2－ヒドロキシエチル）－1－ピペラジニル］メチル}フェニル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル}フェニル）ウレア；
N’－{4－［1－エチル－4－（2－{3－［（メチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレア；
N’－{4－［4－（2－{4－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－（1－メチルエチル）－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジエチルウレア；
N’－{4－［4－（2－{4－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジエチルウレア；
N’－（4－{4－（2－{3－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピ

ロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－（４－｛４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；および
Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア；
からなる群より選択される化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１０】
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアである、請求項９記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１１】
Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアである、請求項９記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１２】
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアである、請求項９記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１３】
Ｎ’－｛４－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアである、請求項９記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１４】
Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレアである、請求項９記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
【請求項１５】
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレアである、請求項９記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、アザインドール化合物、組成物、およびその医薬、ならびにその治療方法に関する。これらのアザインドールは、オーロラキナーゼを阻害する。
【背景技術】
【０００２】
プロテインキナーゼは、ＡＴＰ－Mg^{2+}のγ－リン酸の転移によってタンパク質のヒ

ドロキシ酸側鎖のリン酸化を触媒し、セリン、トレオニンまたはチロシンのモノリン酸エステルを形成する。プロテインキナーゼが、シグナル伝達、転写制御、細胞運動および細胞分裂を含む、多数の細胞機能の主要なレギュレータであることを研究は示している。数種の癌遺伝子はまた、プロテインキナーゼをコードすることを示しており、キナーゼが、発ガンの役割を果たしうることを示唆している。

【０００３】

酵素のプロテインキナーゼファミリーは、典型的には、それらがリン酸化するアミノ酸残基に基づいて、２つの主要なサブファミリー：プロテインチロシンキナーゼおよびプロテインセリン／トレオニンキナーゼに分類される。異常なプロテインセリン／トレオニンキナーゼ活性は、関節リウマチ、乾癬、敗血性ショック、骨量減少、癌および他の増殖性疾患などの多数の病状に関与するかまたはその疑いがある。チロシンキナーゼは、細胞調節において同様に重要な役割を果たす。これらのキナーゼには、上皮成長因子受容体、インスリン受容体および血小板由来成長因子受容体を含む、成長因子およびホルモンなどの分子に対する数種の受容体が含まれる。多数のチロシンキナーゼが、細胞の外側に位置するその受容体ドメインおよび内側のそのキナーゼドメインを有する膜貫通タンパク質であることを研究は示した。したがって、両キナーゼサブファミリーおよびそのシグナル伝達経路は、薬剤設計の重要な標的である。

【０００４】

１９９７年のその発見以来、セリン／トレオニンキナーゼの哺乳類オーロラファミリーは、腫瘍形成に密接に関係している。３種の既知の哺乳類ファミリーメンバーである、オーロラＡ（「２」）、Ｂ（「１」）およびＣ（「３」）は、染色体分離、紡錘体機能および細胞質分裂に関与する高度な相同タンパク質である。周期細胞におけるＧ２期および分裂期中にピークに達する発現および活性のために、静止細胞においてオーロラ発現が低いかまたは検出できない。哺乳類細胞において、オーロラＡおよびＢキナーゼの提案された基質には、ヒストンＨ３、ＣＥＮＰ－Ａ、ミオシンＩＩ調節軽鎖、プロテインホスファターゼ１、ＴＰＸ２、ＩＮＣＥＮＰ、ｐ５３およびスルビビンが含まれ、その多くは、細胞分裂に必要である。

【０００５】

オーロラキナーゼは、広範なヒト腫瘍において過剰発現することが報告されている。オーロラＡの高度発現は、結腸直腸癌、卵巣癌および膵臓癌ならびに浸潤性乳管癌で検出されている。高濃度のオーロラＡはまた、腎臓、頸部、神経芽細胞腫、黒色腫、リンパ腫、膵臓および前立腺腫瘍細胞株で報告されている。オーロラＡの増殖／過剰発現は、ヒト膀胱癌で観察され、オーロラＡの増殖は、異数性および攻撃的臨床的挙動に付随する。さらに、オーロラＡ遺伝子座（２０ｑ１３）の増殖は、リンパ節転移陰性乳癌を有する患者の予後不良に関連する。加えて、対立遺伝子変種、アミノ酸３１番目の位置のイソロイシンは、低浸透性腫瘍感受性遺伝子であると報告され、フェニルアラニン－３１変種より優れた形質転換能を示し、進行性および転移性疾患の危険性の増加に付随する。オーロラＡのように、オーロラＢはまた、白血病細胞を含む、多発性ヒト腫瘍細胞株で高度に発現される。オーロラＢの濃度は、原発性結腸直腸癌の進行段階の機能として増加する。生殖細胞においてのみ正常に見出される、オーロラＣはまた、高い割合の原発性結腸直腸癌および子宮頸部腺癌および乳癌細胞を含む種々の腫瘍細胞株で過剰発現する。

【０００６】

インビトロにて、オーロラキナーゼ活性の阻害薬が、細胞周期欠損および最終的に細胞死を引き起こす有糸分裂を崩壊させることを示唆している。したがって、インビボにて、オーロラキナーゼ阻害薬は、腫瘍成長を遅らせ、退化を誘発するであろう。例えば、Ｈａｕｆらは、染色体分離の欠損および細胞質分裂の阻害を引き起こすことで、倍数性をもたらすオーロラＢ阻害薬、ヘスペラジンを記載する［Ｈａｕｆ，Ｓら．ＪＣＢ　１６１（２），２８１－２９４（２００３）］。Ｄｉｔｃｈｆｉｅｌｄらは、染色体配列、染色体分離および細胞質分裂の欠損を引き起こすオーロラＡおよびＢの等効力阻害薬（ＺＭ４４７４３９）を記載している［Ｄｉｔｃｈｆｉｅｌｄ，Ｃ．ら，ＪＣＢ　１６１（２），２６

７－２８０（２００３）］。さらに、細胞周期停止細胞ではない、増殖性細胞が、阻害薬に対し感受性であることを著者らは示す。マウスおよびラットの異種移植モデルにおける強力なオーロラＡおよびＢ阻害薬の効果は、最近報告された［Ｈａｒｒｉｎｇｔｏｎ，Ｅ．Ａ．ら，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　１０（３），２６２－２６７，（２００４）］。オーロラキナーゼの阻害が、癌などの増殖性疾患の治療のための治療域を提供しうることをこれらの結果は証明する（Ｎ．ＫｅｅｎおよびＳ　Ｔａｙｌｏｒによる総説のＮａｔｕｒｅ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，Ｖｏｌ．４，ｐ９２７－９３６，Ｄｅｃ．２００４を参照のこと）。

【非特許文献１】Ｈａｕｆ，Ｓら．ＪＣＢ　１６１（２），２８１－２９４（２００３）

【非特許文献２】Ｄｉｔｃｈｆｉｅｌｄ，Ｃ．ら，ＪＣＢ　１６１（２），２６７－２８０（２００３）

【非特許文献３】Ｈａｒｒｉｎｇｔｏｎ，Ｅ．Ａ．ら，Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　１０（３），２６２－２６７，（２００４）

【非特許文献４】Ｎ．ＫｅｅｎおよびＳ　Ｔａｙｌｏｒ，Ｎａｔｕｒｅ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，Ｖｏｌ．４，ｐ９２７－９３６，Ｄｅｃ．２００４

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

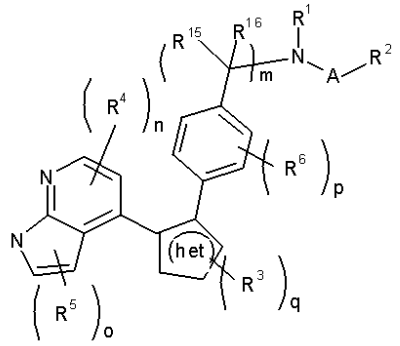
該技術の教示を考慮しても、キナーゼ活性阻害薬、特に、オーロラキナーゼの活性を阻害する化合物の発見が必要である。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

最初の態様において、本発明は、式（Ｉ）：

【化１】

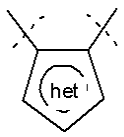


Ｉ

［式中：

式：

【化２】



は、５員の芳香族複素環断片を表し；

Ａは、＞Ｃ＝Ｙまたは＞Ｓ（Ｏ）$_x$であり、ここで、ＹはＯ、Ｓ、またはＮ－Ｒ^{1}であり；ここで、ｘは、１または２であり；

Ｒ^{1}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$－アルキル、またはシクロプロピルであり；

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$－シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ヒドロキシ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル、アミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシメチル、ヒドロキシ、－（ＣＨ$_2$）$_y$－Ａｒ－（Ｒ

^{7}）$_{z}$、またはＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、ただし、ＡがＳ（Ｏ）$_{x}$である場合、Ｒ^{2}はＨではなく；ここで、ｙは、０、１、または２であり；および、ｚは、置換についてＡｒ上で利用可能な部位数以下の自然数であり；

Ａｒは、フェニルまたはヘテロアリールであり；

Ｒ^{3}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{w}$－Ｒ^{10}であり；ここで、ｗは１または２であり；

Ｒ^{4}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、またはＡｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$であり；

Ｒ^{5}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、－Ａｒ－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、－Ａ’－ＮＲ^{1}－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－Ａ’’、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－Ａ’’’、または－Ａｒ’－（Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}）$_{c}$であり；

ここで、Ａ’は、Ｃ（Ｏ）またはＣＨ$_{2}$であり；Ａ’’は、Ｈ、ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－チオアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＯＨであり；Ａ’’’は、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、または－ＮＲ^{13}Ｒ^{14}であり；および、Ａｒ’は、５または６員のヘテロシクロアルキル環であり；

ここで、ａは、独立して、０、１、または２であり；ｂは、１、２、または３であり、ただし、ｂが１である場合、Ａ’’はＨであり；および、ｃは０または１であり；

Ｒ^{6}および各Ｒ^{7}は、各々独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ＣＯＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ＯＨ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヘテロアリール、またはフェニルであり；

Ｒ^{8}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルであり；

Ｒ^{9}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$であるか；あるいは、Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、またはＯＨで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{10}は、ヘテロシクロアルキル、Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、ＣＯＯＨ、またはＣ（Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}であり；

Ｒ^{11}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキルであり；

Ｒ^{12}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、またはヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキルであるか；あるいは、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、またはヒドロキシで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

Ｒ^{13}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、またはヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルであり；

Ｒ^{14}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ、またはＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であるか；あるいは、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、またはＯＨで置換されていてもよい５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ならびに

R^{15}およびR^{16}は、各々独立して、H、C_1－C_6－アルキル，またはハロであるか、あるいは、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合する炭素原子を一緒になって、シクロプロピル、C＝O、C＝S、またはC＝NR^1を形成し；
mは、0または1であり；
n、o、およびqは、各々独立して、0、1、または2であり；ならびに
pは、0、1、2、3、または4である］
で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0009】
別の態様において、本発明は、1種または複数の医薬上許容される賦形剤と混合して、式（I）で表される化合物、またはその塩を含む組成物である。

【0010】
別の態様において、本発明は、細胞増殖の疾患を治療する方法であって、式Iで表される化合物またはその塩をそれを必要とする患者に投与することを含む方法である。

【0011】
別の態様において、本発明は、（a）式（I）で表される化合物、またはその塩、および（b）少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤を含む有効量の組成物をそれを必要とする患者に投与する工程を含む方法である。

【0012】
別の態様において、本発明は、化合物N’－{4－［4－（2－{3－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレアまたはその医薬上許容される塩に関する。

【0013】
別の態様において、本発明は、N’－{4－［4－（2－{3－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレアまたはその医薬上許容される塩；および（b）少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤を含む組成物に関する。

【0014】
別の態様において、本発明は、癌の治療方法であって、N’－{4－［4－（2－{3－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレアまたはその医薬上許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む方法に関する。

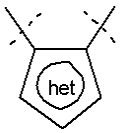
【0015】
別の態様において、本発明は、癌の治療方法であって、N’－{4－［4－（2－{3－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル}－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1－エチル－1H－ピラゾール－3－イル］フェニル}－N，N－ジメチルウレアまたはその医薬上許容される塩；および（b）少なくとも1種の医薬上許容される賦形剤を含む有効量の組成物をそれを必要とする患者に投与する工程を含む方法に関する。

【0016】
別の態様において、mは0である。

【0017】
別の態様において、nは0であって；pは0、1、または2であり、各R^6は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルカルボニル、アミノ、C_1－C_6－アルキルアミノ、ジ－C_1－C_6－アルキルアミノ、アミノ－C_1－C_6－アルキル、OH、ハロ－C_1－C_6－アルキル、またはC_1－C_6－アルコキシである。

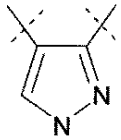
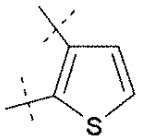
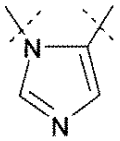
【0018】
別の態様において、pは0であり、式：

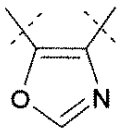
【化３】

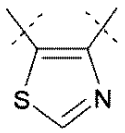


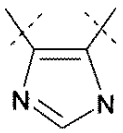
は、

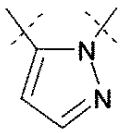
【化４】


；

；


；


；


；


；または


である。

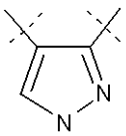
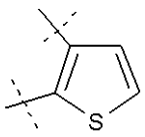
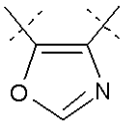
【００１９】

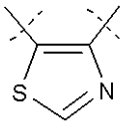
別の態様において、ｑは０または１であり、R^3は、C_1－C_6－アルキル、C_2－C_6－アルケニル、ハロ－C_1－C_6－アルキル、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、アミノ－C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、ジ－C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、－（CH_2）$_w$－R^{10}であり、ここで、ｗは、１または２であり、R^{10}は、ヘテロシクロアルキル、Ａｒ－（R^7）$_z$、ＣＯＯＨ、またはＣ（Ｏ）－Ｎ$R^{11}R^{12}$であり、ここで、R^{11}は、ＨまたはC_1－C_3－アルキルであって；R^{12}は、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、ハロ－C_1－C_3－アルキル、またはヒドロキシ－C_1－C_3－アルキルであるか；あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、またはヒドロキシで所望により置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；ならびに、式：

【化５】

は、

【化６】


；

；


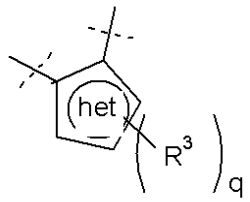
；または


である。

【００２０】

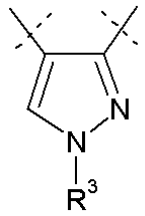
別の態様において、式：

【化７】



は、

【化８】



である。

【００２１】

別の態様において、R^1はＨであり、R^2は、C_1－C_6－アルキル、フルオロ－C_1－C_6－アルキル、フェニル、チエニルメチル、C_3－C_6－シクロアルキル、ハロフェニル、シアノフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ベンジル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、Ｎ－メチルピロリル、またはNR^8R^9であり、ここで、R^8は、ＨまたはC_1－C_6アルキルであり、R^9は、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6－シクロアルキル、フェニル、ハロフェニル、シアノフェニル、トリル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピロリル、ピリジニル、チアゾリル、またはチエニルであるか、あるいは、R^8およびR^9は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、ピロリジニル、ヒドロキシピロリジニル、またはピペリジニル基を形成し；

R^3は、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロピル、メトキシベンジル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、酢酸、アセトアミド、モルホリニルオキソエチル、メトキシフェニルアセトアミド、ヒドロキシエチルアセトアミド、またはジヒドロキシプロピルであり；

R^4は、C_1－C_6－アルキル、ハロ、またはジメチルアミノメチルフェニルであり；ｎは、０または１であり；ならびに

R^5は、アセトアニリド（ａｃｅｔａｎｉｌｉｄｏ）、ジメチルアミノメチルフェニル、メチルアミノメチルフェニル、モルホリノメチルフェニル、ピロリジニルメチルフェニル、エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノメチルフェニル、２－ヒドロキシエチル－１－ピペラジニルメチルフェニル、ヒドロキシルメチルフェニル、４－メチル－１－ピペラジニルピリミジニル、モルホリノエチルアミノメチル、ヒドロキシエチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルアミノメチル、ジメチルアミノメチルカルボニルテトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、モルホリノピリジニル、モルホリノカルボニルテトラヒドロピリジニル、メチルスルホニルエチルアミノメチル、４－メチルピペラジニルプロピルアミノメチル、－CH_2CH_2C（Ｏ）－Ａ’’’、ここで、Ａ’’’は、C_1－C_2－アルコキシ、ＯＨ、または４－メチルピペラジニルであるか；あるいは－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（CH_2）$_r$$NR^{13}R^{14}$であり、ここで、$R^{13}$および$R^{14}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、Ｎ－モルホリノ、Ｎ－チオモルホリノ、ピペラジニル、４－メチルピペラジニル、または－SCH_3を形成し；ｒは２または３である。

【００２２】

別の態様において、本発明は、以下：
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア；
Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレア；
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレア；
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－［４－（４－｛２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア；
Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア；
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア；
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル

｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア；
Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛３－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア；
Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア；
Ｎ’－（４－｛４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－（４－｛４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；
Ｎ’－｛４－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア；および
Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
からなる群より選択される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【００２３】

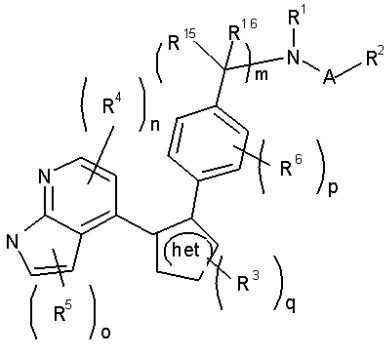
本発明は、オーロラキナーゼ活性を抑制するアザインドール類を提供することによって当該分野における必要性に対応する。かかる化合物は、不適当なオーロラキナーゼファミリー活性に付随する障害、例えば、肺癌、乳癌、結腸癌、卵巣癌、黒色腫、および膵臓癌を含む固形腫瘍癌、ならびに白血病およびＢ細胞リンパ腫、ＡＭＬおよびＣＭＬを含む血液癌の治療に有用である。したがって、別の態様において、本発明は、いずれかまたは全ての上記癌を含む、癌を治療する方法であって、本明細書で特に称されるいずれかの化合物を含む、式Ｉで示される化合物およびその医薬上許容される塩をそれを必要とする患者に投与することを含む方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２４】

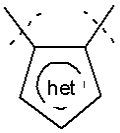
最初の態様において、本発明は、式（Ｉ）：

【化９】



I

［式中：
式：
【化１０】



は、５員の芳香族複素環断片を表し；
Ａは、＞Ｃ＝Ｙまたは＞Ｓ（Ｏ）$_{x}$であり、ここで、ＹはＯ、Ｓ、またはＮ－Ｒ^{1}であり；ここで、ｘは、１または２であり；
Ｒ^{1}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$－アルキル、またはシクロプロピルであり；
Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシメチル、ヒドロキシ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{y}$－Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、またはＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、ただし、ＡがＳ（Ｏ）$_{x}$である場合、Ｒ^{2}はＨではなく；ここで、ｙは、０、１、または２であり；およびｚは、置換についてＡｒ上で利用可能な部位数以下の自然数であり；
Ａｒは、フェニルまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{3}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$－アルケニル、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ヒドロキシ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、アミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ジ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルアミノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{w}$－Ｒ^{10}であり；ここで、ｗは１または２であり；
Ｒ^{4}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、またはＡｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$であり；
Ｒ^{5}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ハロ、ハロ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、Ａｒ－（Ｒ^{7}）$_{z}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、－Ａｒ－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、－Ａ’－ＮＲ^{1}－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－Ａ’’、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃ（Ｏ）－Ａ’’’、または－Ａｒ’－（Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$ＮＲ^{13}Ｒ^{14}）$_{c}$であり；
ここで、Ａ’は、Ｃ（Ｏ）またはＣＨ$_{2}$であり；Ａ’’は、Ｈ、ＮＲ^{13}Ｒ^{14}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－チオアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、－ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、または－ＯＨであり；Ａ’’’は、－ＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルコキシ、または－ＮＲ^{13}Ｒ^{14}であり；および、Ａｒ’は、５または６員のヘテロシクロアルキル環であり；
ここで、ａは、独立して、０、１、または２であり；ｂは、１、２、または３であり、ただし、ｂが１である場合、Ａ’’はＨであり；および、ｃは０または１であり；
Ｒ^{6}および各Ｒ^{7}は、各々独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル、ＣＯＯＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキルカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_{1}$

－C_6－アルキル、アミノ、C_1－C_6－アルキルアミノ、ジ－C_1－C_6－アルキルアミノ、アミノ－C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、ジ－C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキル、ＯＨ、ハロ－C_1－C_6－アルキル、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルコキシ、C_1－C_6－アルコキシ－C_1－C_6－アルキル、ヘテロアリール、またはフェニルであり；

R^8は、ＨまたはC_1－C_6－アルキルであり；

R^9は、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、ハロ－C_1－C_6－アルキル、C_3－C_6－シクロアルキル、C_1－C_6アルコキシ、－（CH_2）$_y$－Ａｒ－（R^7）$_z$であるか；あるいは、R^8およびR^9は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、またはＯＨで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10}は、ヘテロシクロアルキル、Ａｒ－（R^7）$_z$、ＣＯＯＨ、またはＣ（Ｏ）－Ｎ$R^{11}R^{12}$であり；

R^{11}は、ＨまたはC_1－C_3－アルキルであり；

R^{12}は、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、ハロ－C_1－C_3－アルキル、またはヒドロキシ－C_1－C_3－アルキルであるか；あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、またはヒドロキシで置換されていてもよい５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{13}は、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、またはヒドロキシ－C_1－C_6－アルキルであり；

R^{14}は、Ｈ、C_1－C_6－アルキル、ハロ－C_1－C_6－アルキル、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、C_1－C_6－アルキルアミノ、またはSO_2CH_3であるか；あるいは、R^{13}およびR^{14}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、C_1－C_6－アルキル、ハロ、アミノ、シアノ、C_1－C_6－アルコキシ、ヒドロキシ－C_1－C_6－アルキル、またはＯＨで置換されていてもよい５または６－員のヘテロシクロアルキル環を形成し；および

R^{15}およびR^{16}は、各々独立して、Ｈ、C_1－C_6－アルキル，またはハロであるか、あるいは、R^{15}およびR^{16}は、それらが結合する炭素原子を一緒になって、シクロプロピル、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、またはＣ＝ＮR^1を形成し；

ｍは、０または１であり；

ｎ、ｏ、およびｑは、各々独立して、０、１、または２であり；および

ｐは、０、１、２、３、または４である］

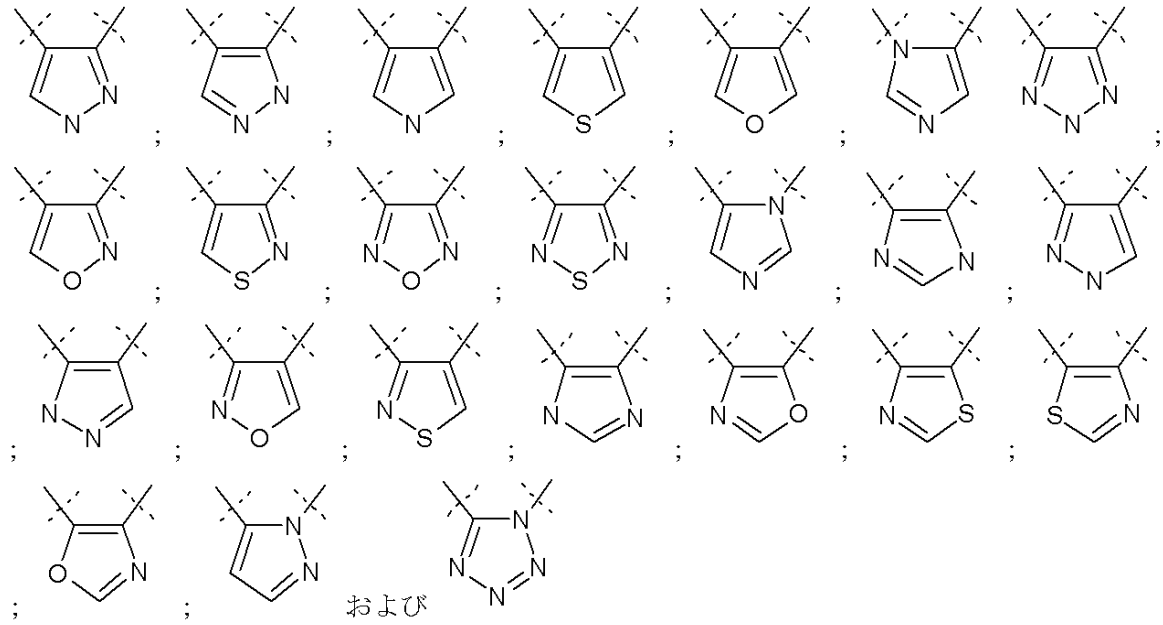
で表される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【００２５】

定義

本明細書で用いられる、５員の芳香族複素環断片は、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含む５員の芳香族複素環をいう。５員の芳香族複素環断片の例として、以下：

【化１１】



が挙げられる。

【００２６】

Ａｒは、フェニルまたはヘテロアリールであってもよい。「ヘテロアリール」なる語は、少なくとも１個のＮ、Ｏ、またはＳから選択されるヘテロ原子を含有する芳香族基をいう。適当なヘテロアリール基の例として、ピリジニル、オキシドピリジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリミジニル、およびベンゾチアジアゾリル基が挙げられる。Ａｒ基は、置換に利用可能な位置の最大数で置換されていてもよい。例えば、Ａｒがフェニルならば、最大５個の置換が可能であり（ｚ＝０－５）；Ａｒがチエニルまたはフリルならば、最大３個の置換が可能であり（ｚ＝０－３）；および、Ａｒがオキサゾリルまたはチアゾリルならば、最大２個の置換が可能である（ｚ＝０－２）。

【００２７】

「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル」は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ｎペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、およびｎ－ヘキシルおよびその異性体を含む、１～６個の炭素原子の直鎖または分岐鎖の一価ラジカルをいう。「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルケニル」は、２～６個の炭素原子および１個の不飽和度の直鎖または分岐鎖の一価ラジカルをいう。例として、ビニルおよびアリル基が挙げられる。

【００２８】

適当なＣ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルカルボニル基の例として、ＣＨ$_3$Ｃ（Ｏ）－（アセチル）およびＣＨ$_3$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）－（エチルカルボニル）が挙げられ；Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル－カルボニル－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル基の例として、ＣＨ$_3$Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$－、ＣＨ$_3$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$－、およびＣＨ$_3$ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－が挙げられ；Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアミノ基として、ＣＨ$_3$ＮＨ－（メチルアミノ）およびＣＨ$_3$ＣＨ$_2$ＮＨ－（エチルアミノ）が挙げられ；ジ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、およびメチルエチルアミノが挙げられ；アミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル基の例として、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$（アミノメチル）および－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$（アミノエチル）が挙げられ；Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキルアミノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$－アルキル基の例として、メチルアミノメチル（ＣＨ$_3$ＮＨＣＨ$_2$－）、エチルアミノメチル（ＣＨ$_3$Ｃ

H_2NHCH_2-）、およびエチルアミノエチル（$CH_3CH_2NHCH_2CH_2-$）が挙げられ；ジ－C_1－C_6－アルキルアミノ－C_1－C_6－アルキルの例として、ジメチルアミノメチル（$(CH_3)_2NCH_2-$）およびジメチルアミノエチル（$(CH_3)_2NCH_2CH_2-$）が挙げられる。

【００２９】

代表的なハロ基には、フルオロ、クロロ、およびブロモ基が含まれる。ハロ－C_1－C_6－アルキル（ハロ－C_1－C_3－アルキルを含む）の例として、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、および１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロピルが挙げられ；C_1－C_6－アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、およびｔ－ブトキシが挙げられ；C_1－C_6－アルコキシ－C_1－C_6－アルキル基の例として、メチルオキシメチル（例えば、CH_3OCH_2-）およびメチルオキシエチル（例えば、$CH_3OCH_2CH_2-$）が挙げられる。

【００３０】

「ヘテロシクロアルキル基」なる語は、Ｎ、Ｏ、またはＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する非芳香族５または６員環をいう。例として、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、４－メチルピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロフラニル、１，３－ジオキソラン－２－イル、テトラヒドロピリジニル、およびテトラヒドロピラニル基が挙げられる。基R^8およびR^9（ならびに基R^{11}およびR^{12}ならびにR^{13}およびR^{14}）は、それらが結合する窒素原子と一緒になって、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、４－メチルピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリニル－１，１－ジオキシド、およびチオモルホリノ基を含む５または６員のヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。

【００３１】

本明細書に用いられる、医薬上許容されるは、適当な医学的判断の範囲内であって、適当な便益／リスク比に比例した、過度の毒性、焦燥、または他の問題もしくは合併症なくヒトおよび動物の組織に接触させて用いるのに適当である、それらの化合物、物質、組成物および剤形をいう。式（Ｉ）で示される化合物の医薬上許容される塩が調製されうることは当業者には明らかであろう。これらの医薬上許容される塩は、化合物の最終的な単離および精製の間にインサイツで、あるいは、その遊離酸形態または遊離塩基形態における精製された化合物を適当な塩基または酸とそれぞれ独立して反応させることによって調製されうる。

【００３２】

ある実施態様において、式（Ｉ）で示される化合物は、酸性官能基を含有しうるため、適当な塩基での処理によって医薬上許容される塩基付加塩を形成しうる。かかる塩基の例として、ａ）ナトリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛の水酸化物、炭酸塩、および重炭酸塩；ならびに、ｂ）脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、２－ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびシクロヘキシルアミンを含む第１級、第２級、および第３級アミンが挙げられる。

【００３３】

ある実施態様において、式（Ｉ）で示される化合物は、塩基性官能基を含有しうるため、適当な酸での処理によって医薬上許容される酸付加塩を形成しうる。適当な酸には、医薬上許容される無機酸および有機酸が含まれる。代表的な医薬上許容される酸には、塩化水素、臭化水素、硝酸、硫酸、スルホン酸、リン酸、酢酸、ヒドロキシ酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、マレイン酸、アクリル酸、フマル酸、リンゴ酸、マロン酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、安息香酸、タンニン酸、ギ酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、オレイン酸、およびラウリン酸が挙げられる。

【００３４】
本明細書に用いられる、「式（Ｉ）で示される化合物」または「式（Ｉ）で示される該化合物」なる語は、式（Ｉ）で示される１種または複数の化合物をいう。式（Ｉ）で示される化合物は、固体または液体形態で存在しうる。固体状態において、それは、結晶形または非結晶形で、またはその混合物として存在しうる。医薬上許容される溶媒和物、溶媒分子が結晶中、結晶格子の一部となる結晶化合物を形成されうることは当業者には明らかであろう。溶媒和物は、非水性溶媒、例えば、限定するものではないが、エタノール、イソプロパノール、ＤＭＳＯ、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチルに関与しうるか、または、結晶格子の一部となる溶媒として水に関与しうる。水が、結晶格子の一部となる溶媒である溶媒和物は、典型的には、「水和物」と称される。水和物には、化学量論的水和物ならびに不定量の水を含有する組成物が含まれる。本発明には、全てのかかる溶媒和物が含まれる。

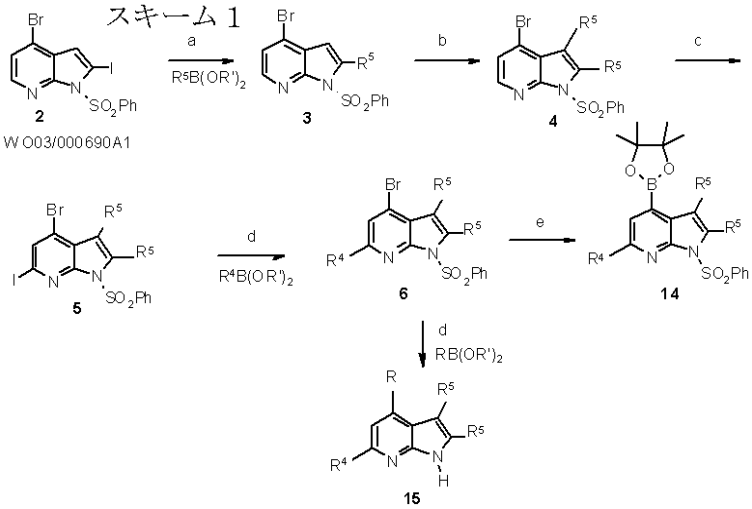
【００３５】
スキーム
本発明の化合物は、種々の製法によって調製され得、そのいくつかは、以下のスキーム（１－１１）で説明される。以下のスキームにおける個々の工程が、式（１）で示される化合物を提供するために変更されうることは当業者であれば分かるであろう。式（１）で示される化合物を製造するのに必要な特定順序の工程は、当業者であれば分かる、合成される特定化合物、出発化合物、置換部位の相対的不安定性ならびに反応の実現可能性に依存する。

【００３６】
アザインドリルヘテロアリール類は、種々の適当に官能基化された７－アザインドールとのヘテロアリールパートナーのプロト、ハロまたはボロン酸／エステルの炭素－炭素または炭素－ヘテロ原子クロスカップリング反応によって調製されうる。かかる中間体の例は、４－ブロモ－７－アザインドールであり、その調製は、文献（ＷＯ２００３８２２８９、ＷＯ０３／０００６９０Ａ１）に記載される。該ブロモアザインドールは、文献に記載されるように、適当なボロン酸またはボロン酸エステル（例えば、$RB(OR')_2$など、ここで、Ｒは、置換ヘテロアリールであり、Ｒ’は、ＨまたC_1－C_6－アルキルである）とのパラジウム触媒鈴木クロスカップリング反応によって４－ブロモ－２－ヨード－７－アザインドール（２；ＷＯ０３／０００６９０Ａ１）を介してさらに機能的にされうる（スキーム１）。ブロモアザインドール類またはアザインドールボロン酸の官能性ヘテロアリールカップリングパートナーの例として、フラン類、オキサゾール類、チアゾール類、ピロール類、ピラゾール類、チオフェン類、フェニルおよびイミダゾール類のハロゲン化物、ボロン酸またはボロン酸エステル類が挙げられる。

【００３７】
スキーム１における化合物２およびその前駆体などのブロモアザインドール類は、例えば、高温（例えば、約１００℃）で塩基（例えば、水性炭酸カリウム）を含有する適当な溶媒（例えば、１，４－ジオキサン）中パラジウム（０）触媒（典型的には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０））を用いて、適当なハロゲン化アリール、アリールボロン酸またはアリールボロン酸エステル類に対する鈴木クロスカップリング反応を介して結合されうる。該反応はまた、アザインドリルボロン酸類およびハロゲン化アリールを用いて実施されうる。多数のハロゲン化アリールおよびアリールボロン酸／エステル類は、商業上入手可能である。数種の他のものは、文献にて報告されるかあるいは当業者によって従来の合成法または文献製法を用いて調製されうる。

【００３８】
以下のスキームにおいて、Ｒ基は全て、前述のとおりである。

【化１２】



【００３９】

試薬および条件：ａ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＤＭＦ、ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）、１００℃；ｂ）ｉ）ＮＩＳ、ｉｉ）ＲＢ（ＯＲ’）$_2$、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＮａＨＣＯ$_3$、ＤＭＦ、１００℃ｃ）ｉ）ｍＣＰＢＡ、ＥｔＯＡｃ；ｉｉ）（ＭｅＳＯ$_2$）$_2$Ｏ、Ｍｅ$_4$ＮＩ、ＤＭＥ、ＤＭＦ；ｄ）ｉ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＮａＨＣＯ$_3$またはＫ$_2$ＣＯ$_3$、ＤＭＦ、１００℃ｉｉ）６Ｎ　ＮａＯＨ（ａｑ）、ＭｅＯＨ、７０℃；ｅ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$、ビス（ピナコラート）ジボロン、ＫＯＡｃ、ジオキサン、９０℃

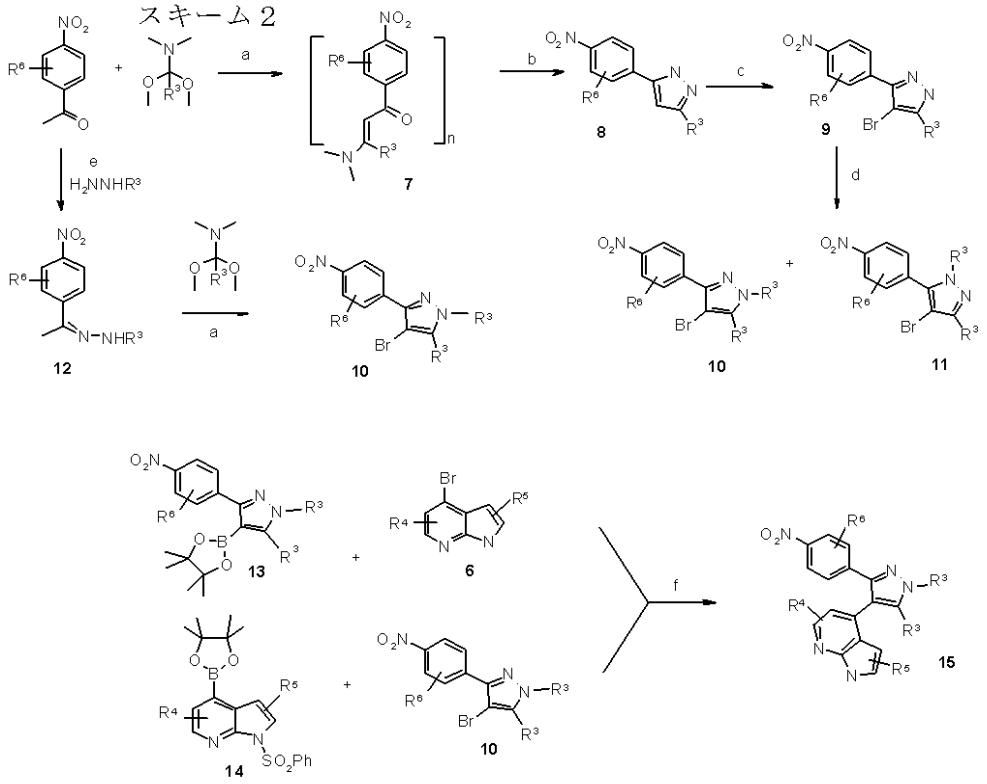
【００４０】

式（１）で表されるようなアザインドリルピラゾール類は、例えば、臭化ピラゾール（１０）またはピラゾールボロン酸エステル（１３）から調製されうる。スキーム２に記載されるように、置換アセトフェノンは、ジメチルホルムアミドのジアルキルアセタールで処理し、式７の化合物に変換され、次いで、水性エタノール中ヒドラジンと反応させ、ピラゾール８を得ることができる。Ｎ－ブロモスクシンイミドを用いて臭素化し、化合物（９）を得、Ｒ^{3}Ｘ（ここで、Ｘは、制限するものではないが、ハロ、トリフルオロメタンスルホン酸塩、トシラートまたはメシラートによって例示される、脱離基である）などのアルキル化剤と反応させ、式１０または１１のアルキル化ピラゾールを得てもよい。該反応は、不活性雰囲気下、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミドなどの、適当な溶媒の存在下で、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸カリウム、または水素化ナトリウムなどの、塩基の存在下にて実施されうる。

【００４１】

アルキル化剤の特性および反応条件によれば、式１０の化合物は、純粋な位置異性体または２種の可能な位置異性体の混合物として単離されうる（ここで、Ｒ^{3}基は、ピラゾール環のＮ原子のいずれか上にある）。位置異性体（１０および１１）の混合物が得られる場合、これらの異性体は、合成スキームにおける該段階または後半段階で物理的方法（結晶化またはクロマトグラフィー法など）によって分離されうる。各ピラゾール（１０および１１）は、アザインドールボロン酸と反応し、１５などのテトラサイクルを形成し、スキーム３に記載の製法にしたがって式（１）で示される化合物に変換されうるか、あるいはｉｉ）高温（典型的には、約９０℃）でジオキサン中塩基（酢酸カリウムなど）の存在下において、パラジウム（０）触媒（ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）など）でホウ素化し、１３のようなボロン酸エステルを形成しうる。次いで、式１３の化合物は、６などのブロモアザインドールに対し鈴木カップリングを行い、式１５のテトラサイクルを提供し、スキーム３にしたがって式（１）で示される化合物に変換されうる。

【化１３】



【００４２】

試薬および条件：ａ）ＤＭＦ、８０℃；ｂ）ヒドラジン、ＥｔＯＨ、７０℃；ｃ）ＮＢＳ、ＤＭＦ、ｒｔ；ｄ）R^3X、ＮａＨ、ＤＭＦ、ｒｔ；ｅ）ＫＯＡｃ、$PdCl_2(PPh_3)_2$、１，４－ジオキサン、１００℃；ｆ）$Pd(PPh_3)_4$、２Ｍ K_2CO_3：１，４－ジオキサン（１：１）、１００℃。

【００４３】

あるいは、位置異性体１０は、（商業上入手可能であるかまたは当該分野における従来の技法を用いて合成されうる）ヒドラジンR^3NHNH_2で官能性アセトフェノンを処理することによって選択的に調製され、式１２のヒドラゾンを得てもよい。次いで、ヒドラゾン（１２）は、ジメチルホルムアミドのジアルキルアセタールと反応させ、式１０の化合物を製造してもよい、ここで、R^3は、ピラゾール環のβ－Ｎ原子に結合する（スキーム２）。

【００４４】

スキーム３に示されるように、１５などの４－ニトロフェニル誘導体は、その独特の化学的特性にしたがって、１６などのアニリンに還元されうる。これには、制限するものではないが、（例えば、水性塩酸中元素スズによるまたは水素雰囲気下、メタノールなどの溶媒中炭素担体パラジウムによる）１５の還元が含まれるであろう。得られたアニリン１６は、求電子性R^1XおよびＡＸ基（ここで、Ｘは、制限するものではないが、ハロ、トリフルオロメタンスルホン酸塩、メシラート、トシラートなどの脱離基である）の特性によってさらに官能基化され、式１で示される化合物を得ることができる。

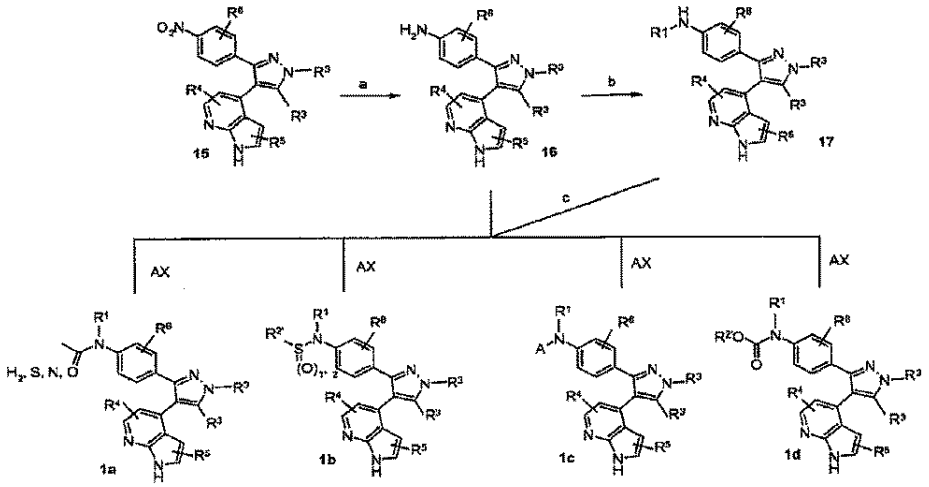
【００４５】

得られた式Ｉで示される化合物には、例えば、アニリン、アミド、ウレア、グアニジン、スルホン、スルホンアミド、スルファミド、およびカルバメートが含まれうる。アミド形成は、ＨＢＴＵなどのカップリング剤によって活性化される塩化アシル、酸無水物、およびカルボン酸を含むアシル化剤で式１６または１７の化合物を処理することによって達成されうる。ウレア形成は、例えば、ｉ）不活性溶媒中にてイソシアネートで式１６または１７の化合物を処理すること、あるいはｉｉ）不活性溶媒中にてホスゲンまたは等価物

で式１６または１７の化合物を処理し、次いで、目的アミンでインキュベートすること、あるいはｉｉｉ）不活性溶媒中にてホスゲンまたは等価物で目的アミンを処理し、次いで、式１６または１７の化合物でインキュベートすることによって達成されうる。

【化１４】

スキーム３



式中：Ａは、H, C(S)R², C(O)R², C(N)R²,C(O)OR²,S(O)R², S(O)₂R² から選択される
式中：Ｘは、ハロ、トリフルオロメタンスルホニル、メシル、トシルなどの脱離基である

【００４６】

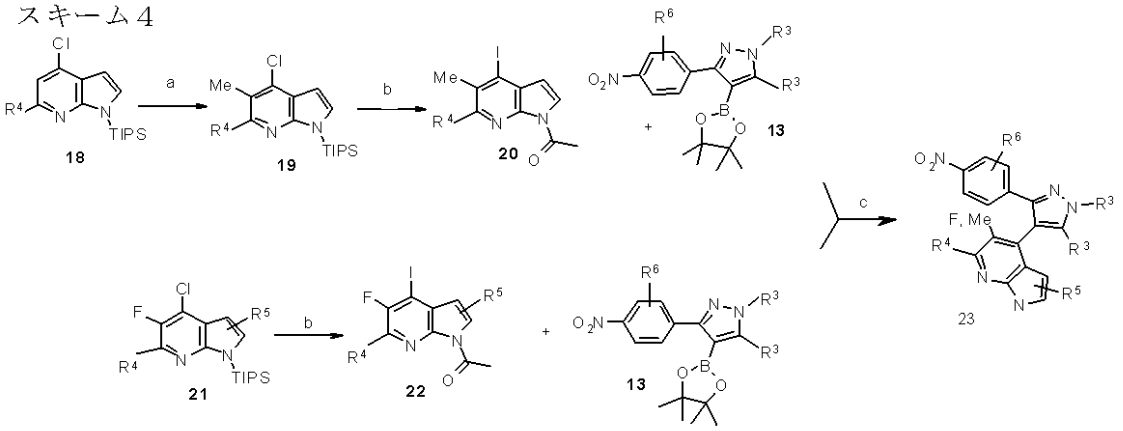
試薬および条件：ａ）Ｚｎ、ＡｃＯＨ、ｒｔ；ｂ）R^1X、Et_3N、ＴＨＦ、ｒｔ；ｃ）ＡＸ、Et_3N、ＴＨＦ、ｒｔ。

【００４７】

スキーム４に示されるように、式Ｉで示される可変的５－置換アザインドールは、アルキル化剤R^4の選択によるテトラヒドロフランなどの不活性溶媒中にて４－クロロ－１－［トリス（１－メチルエチル）シリル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１８）（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．２００４，４５，２３１７－２３１９に記載のように調製される）から調製されうる。１８のオルト－アニオンを捕獲し、－７８℃でテトラヒドロフラン中ｓｅｃ－ブチルリチウム、ヨードメタンで処理することより生じ、例えば、式１９の化合物を得るであろう。式２１の化合物は、同様に、文献（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．２００４，４５，２３１７－２３１９）に記載のように調製されうる。塩素からヨウ素のハロゲン交換（例えば、１９から２０または２１から２２）は、例えば、ヨウ素源（ヨウ化ナトリウムなど）および塩化アセチルを含有する不活性溶媒（アセトニトリルなど）中にてクロロ－アザインドール（１９または２２など）を加熱することによって達成されうる。１３などのアリールボロン酸塩への２０および２２の鈴木カップリングは、スキーム２に記載の条件を用いて達成され、式２３の化合物を得ることができる。かかるテトラサイクル（２３）は、スキーム３に記載の製法を用いて式（１）で示される化合物に変換されうる。

【化１５】

スキーム４



【００４８】

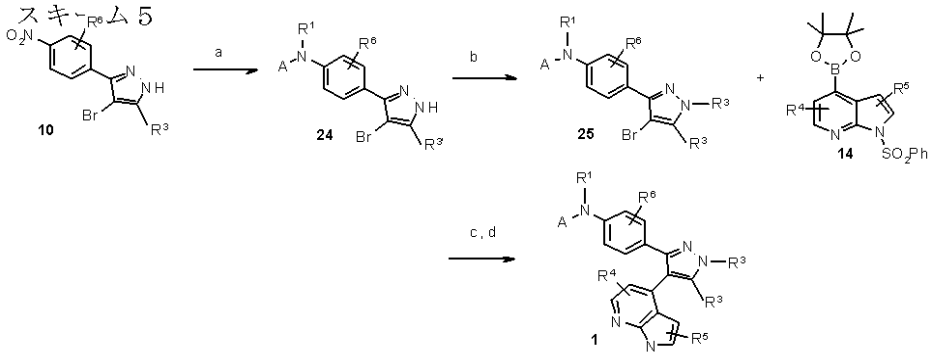
試薬および条件：ａ）ｓｅｃ－ＢｕＬｉ、ＴＨＦ、－７８℃、次いで、ＭｅＩ；ｂ）ＮａＩ、ＡｃＣｌ、ＭｅＣＮ、マイクロ波、１５０℃、１５分；ｃ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、水性ＮａＨＣＯ$_3$、ＤＭＦ、１００℃。

【００４９】

あるいは、アザインドリルピラゾール形成は、スキーム５に示されるようにより高度な官能性カップリングパートナーを用いて後半段階で生じうる。所望により置換されていてもよいアザインドリルピラゾールは、以下のスキーム５に説明するように、適当なヘテロアリール上のＲ^{1}およびＡ部分を最初に導入することによって調製されうる。式１０の化合物は、スキーム３に示されるような、種々の条件下で、ニトロフェニル誘導体からアニリンに還元されうる。Ｒ^{1}の所望の選択によれば、得られたアニリンは、Ａ部分（例えば、アシル、スルホニル、スルファミル、カルバモイル、またはグアニジン）の導入前にヨウ化メチルなどのアルキル化剤を用いてアルキル化し（またはアルキル化せず）、２４などの中間体を提供しうる。Ｒ^{3}Ｘで２４をアルキル化し、高温（典型的には、１００℃）で塩基（炭酸カリウム水溶液など）および適当な溶媒（１，４－ジオキサンまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなど）の存在下において、パラジウム触媒（典型的には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０））を用いて、１４などの官能性アザインドールボロン酸で得られた化合物２５を鈴木クロスカップリングし、式１で示される化合物を提供する。

【化１６】

スキーム５



【００５０】

試薬および条件：ａ）ｉ．Ｓｎ、６Ｎ　ＨＣｌ、ＥｔＯＨ、７０℃；ｉｉ．Ｒ^{1}Ｘ、ピリジン、ｒｔ；ｉｉｉ．ＡＸ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ピリジン；ｂ）ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ、Ｒ^3

Ｘ　０℃－ｒｔ；ｃ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$、ＤＭＦ、１００℃。ｄ）６Ｎ　ＮａＯＨ（ａｑ）、ＭｅＯＨ、７０℃。

【００５１】

スキーム６に示される、異性体アザインドリルチオフェンは、商業上入手可能なジハロチオフェン２６ａおよび２６ｂから調製されうる。高希釈での式２６ａの化合物のより活性な炭素－ハロゲン結合に対するアザインドールボロン酸塩１４の選択的鈴木カップリングは、中間体２７を得、さらに保護４－アミノフェニルボロン酸に結合し、２８を得、脱保護し、アニリン２９を形成しうる。脱保護は、酸性条件下、例えば、ジオキサンなどの溶媒中でトリフルオロ酢酸または水性塩酸で加熱することで達成されうる。必要に応じて、アニリン２９は、アルキル化剤Ｒ^{1}Ｘ（ヨウ化メチルなど）でアルキル化され、次いで、ＡＸ（式中：Ｘは、ハロゲン化物、トリフルオロスルホン酸塩、メシラートまたはトシラートなどの脱離基を表す）で処理され、式１で示される化合物を得ることができる。

【００５２】

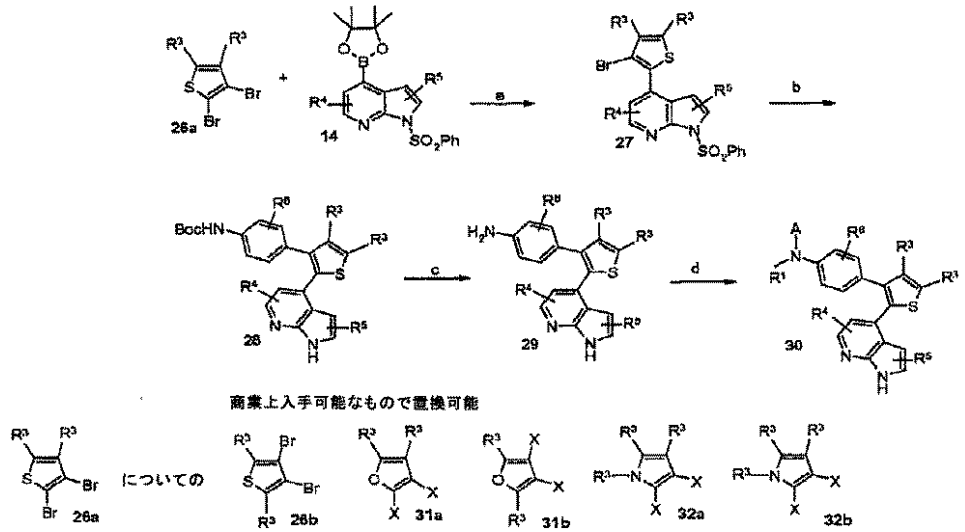
チエニル核の異性体は、いずれかの順序で、ジハロアリール２６ａまたは２６ｂおよびアザインドールボロン酸塩（１４）およびフェニルボロン酸塩（Ｎ－Ｂｏｃ－４－アミノフェニルボロン酸）の間の２回の連続的鈴木カップリングの順序によってアクセスされる。

【００５３】

該アプローチが、（ＤＭＦなどの不活性溶媒中にて水素化ナトリウムで連続的処理し、次いで、Ｒ^{3}Ｘで処理することによってアルキル化されうる）３１ａおよび３１ｂから生じるアザインドリルフランならびに３２ａおよび３２ｂから生じるアザインドリルピロールにまで及びうることを当業者は分かるであろう。必要なアリールは全て、商業上入手可能であるかまたは文献における方法を用いて調製されうる（スキーム６）。

【化１７】

スキーム６



【００５４】

試薬および条件：ａ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、２Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、１，４－ジオキサン、９０℃；ｂ）Ｎ－Ｂｏｃ－４－アミノフェニルボロン酸、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、Ｂａ（ＯＨ）$_2$、１，４－ジオキサン、ＤＭＥ、Ｈ$_2$Ｏ、８０℃；ｃ）ｉ．４Ｍ　ＨＣｌ、ジオキサン、ｉｉ．ＮａＨＣＯ$_3$、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ｒｔ；ｄ）ｉ．Ｒ^{1}Ｘ、ＴＥＡ、ＴＨＦ；ｉｉ．ＡＸ、ここで、Ｘはハロなどの脱離基である。

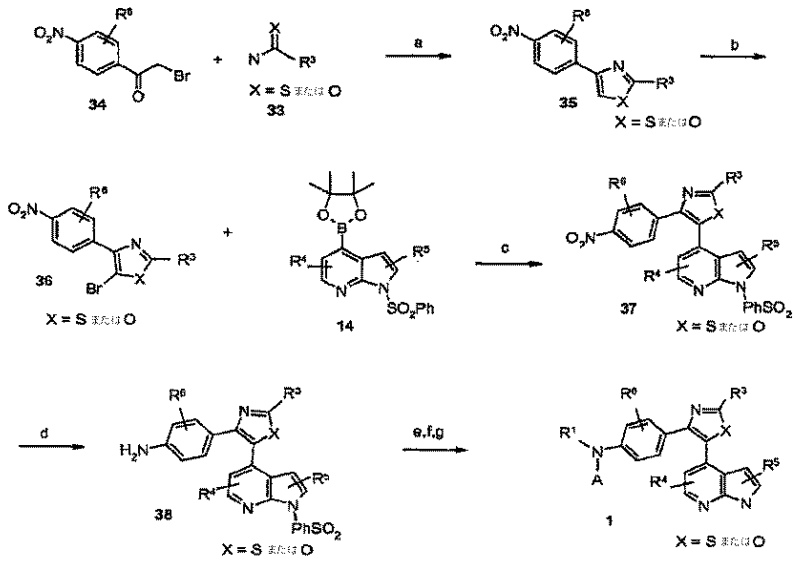
【００５５】

アザインドリルチアゾールおよびアザインドリルオキサゾールは同様に、それぞれ、チオアセタミド（３３　式中：Ｘ＝Ｓ）またはアセタミド（３３　式中：Ｘ＝Ｏ）のいずれ

かを用いて調製されうる。スキーム７で説明されるように、エタノール中でα－ブロモケトン３４をチオアセタミドまたはアセタミドで処理し、一例ではチアゾール３５（式中：Ｘ＝Ｓ）または別例ではオキサゾール３５（式中：Ｘ＝Ｏ）をそれぞれ提供する。チアゾールまたはオキサゾールは、クロロホルムなどの適当な溶媒中にて臭素で臭素化されうる。臭素化複素環３６は、１４などのアザインドリルボロン酸塩で鈴木カップリングを行いうる。該付加物は、スキーム３における中間体１５に記載されるものと類似な化学反応を用いて、式１で示される化合物のチアゾールおよびオキサゾール類似体に進行しうる。記載されるチアゾールおよびオキサゾールの異性体が、R^3の選択ならびに出発α－ブロモケトン３４によって容易にアクセスされうると当業者には分かるであろう。

【化１８】

スキーム7



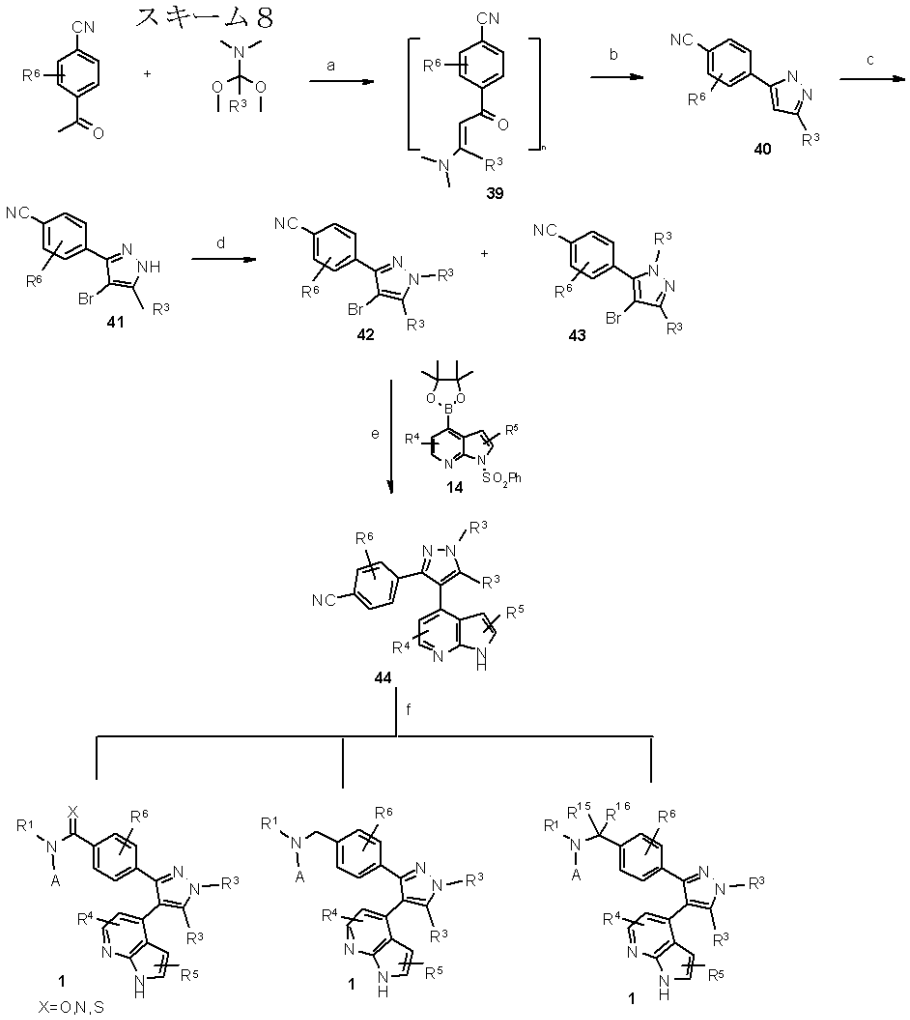
【００５６】

試薬および条件：ａ）ＥｔＯＨ；ｂ）Br_2、CH_2Cl_2；ｃ）Ｐｄ（PPh_3）$_4$、２Ｍ K_2CO_3（ａｑ）、１，４－ジオキサン、１００℃；ｄ）Ｚｎ、ＡｃＯＨ、ＥｔＯＨ、７０℃；ｅ）R^1Ｘ、ＴＥＡ、ＴＨＦ；ｆ）ＡＸ、ＴＥＡ、ＴＨＦ；ｇ）ＭｅＯＨ、ＮａＯＨ、７０℃。

【００５７】

これらの類似体の中心フェニル部は、スキーム８に記載されるようにハロゲン化されうる。これは、ｍ＝１の式１で示される化合物を利用する方法を提供する。スキーム２に記載されるものに類似な化学反応を用い、官能性４－アセチルベンゾニトリルから出発して、式４４の化合物のニトリル加水分解は、例えば、高温で水性塩酸を用いて、式（１）で表されるアミドを利用する方法を提供し、当該分野にて既知の従来の化学反応を用いて、チオアミド（文献既知のバージェス試薬で処理）およびベンジルアミン（水素化リチウムアルミニウムで還元）としてかかる部分にさらに合成されうる。同様に、化合物４４のニトリルは、所望により置換されていてもよいアミンならびに式１で表されるヒドロキシルアミンを利用する方法を提供しうる。

【化１９】



【００５８】

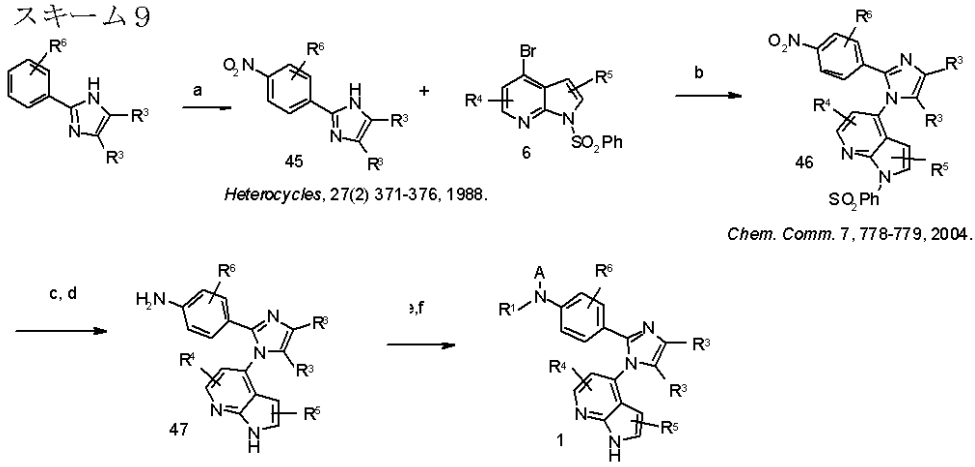
試薬および条件：ａ）ＤＭＦ、８０℃；ｂ）ヒドラジン、ＥｔＯＨ、７０℃；ｃ）ＮＢＳ、ＤＭＦ、ｒｔ；ｄ）ＮａＨ、R^3X、ＤＭＦ、ｒｔ；ｅ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$、ＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）、ＤＭＦ、１００℃；ｆ）ニトリル加水分解（ＨＣｌ，H_2O）またはニトリル還元（PtO_2．H_2O，ＥｔＯＨ，H_2）、次いで、必要に応じて、R^1X、Et_3N、ＴＨＦおよび／またはＡＸ、Et_3N、ＴＨＦ。

【００５９】

式（１）で示される化合物のアリール核がイミダゾールである例において、スキーム９は、ニトロ化によって商業上入手可能なイミダゾールを４５に変換すること（Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅｓ，１９８８，２７，３７１－３７６）、次いで、高温（典型的には、１５０℃）で（例えば、炭酸セシウムを用いて）式６の化合物上で塩基が媒介して転位し、文献（Ｃｈｅｍ，Ｃｏｍｍ．２００４　７，７７８－７７９）に記載のテトラ環４６を得ることを説明する。該中間体は、スキーム２および３に記載の方法によって式１で示される化合物に変換されうる。

【化２０】

スキーム９



【００６０】

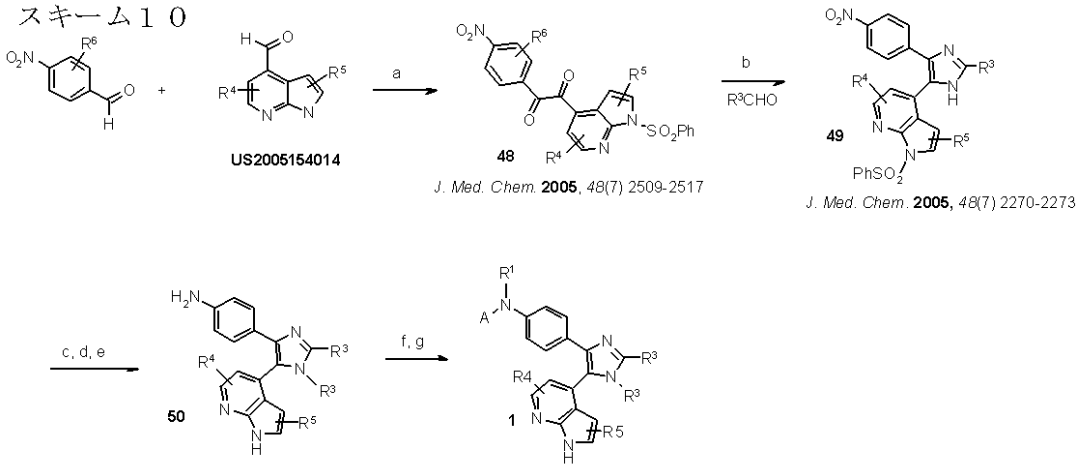
試薬および条件：ａ）HNO_3、H_2SO_4；ｂ）Cs_2CO_3、ＤＭＳＯ、１５０℃；ｃ）Ｚｎ、ＨＯＡｃ、ＥｔＯＨ、ｒｔ；ｄ）６Ｎ　ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ；ｅ）R^1X、ＴＥＡ、ＴＨＦ；ｆ）ＡＸ、ＴＥＡ、ＴＨＦ。

【００６１】

スキーム１０に示される、別のアザインドリルイミダゾール異性体は、以下の順序にしたがって調製されうる：ジカルボニル化合物４８は、文献（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００５，４８（７）２５０９－２５１７）に記載の４－ニトロ－ベンズアルデヒドおよび４－ホルミル－７－アザインドール（ＵＳ２００５１５４０１４）の反応から調製されうる；化合物４８のイミダゾイルテトラ環４９への変換は、酸触媒（好ましくは、トリフルオロ酢酸アンモニウム）の存在下において、ジカルボニルをR^3ＣＨＯなどのアルデヒドで処理することにより達成されうる；得られたイミダゾール４９をアルキル化剤（R^3X）でアルキル化し、位置異性体の混合物を生成し、物理的方法または結晶化技法によって分離されうる。該中間体は、スキーム３および４に記載の方法を用いて式１で示される化合物に変換されうる。

【化２１】

スキーム１０



【００６２】

試薬および条件：ａ）ｉ）ＮａＣＮ、H_2O／ＥｔＯＨ；ｉｉ）HNO_3、H_2O；ｂ）CF_3COONH_4；ｃ）ＮａＨ、R^3X、ＤＭＦ；ｄ）Ｚｎ、ＡｃＯＨ、ＥｔＯＨ；

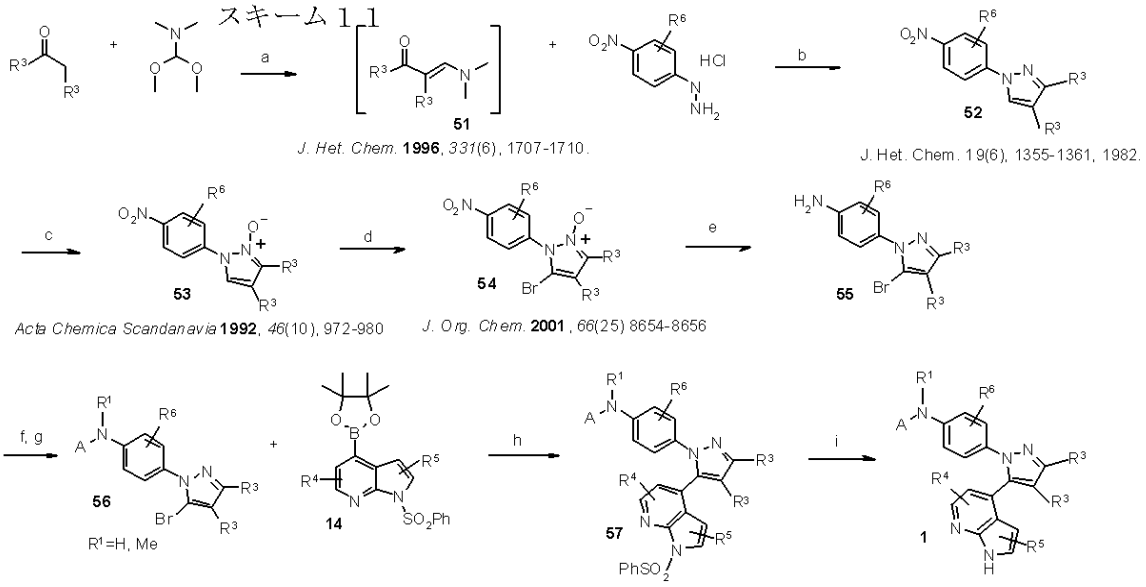
ｅ）６Ｎ　ＮａＯＨ（ａｑ）、ＭｅＯＨ、７０℃；ｆ）Ｒ^{1}Ｘ、Ｅｔ$_{3}$Ｎ、ＴＨＦ；ｇ）ＡＸ、Ｅｔ$_{3}$Ｎ、ＴＨＦ。

【００６３】

文献に記載の方法にしたがう別のピラゾール異性体の調製は、スキーム１１で説明される。官能性ケトンをジメチルホルムアミドのジアルキルアセタールまたは同等な化学物質で処理し、文献（Ｊ．Ｈｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９９６，３３１（６），１７０７－１７１０）に記載の、式５１の化合物が生じる。高温（好ましくは、約７０℃）でエタノール中にて商業上入手可能な置換ヒドラジンで５１を処理し、置換ピラゾール５２を得る（Ｊ．Ｈｅｔ．Ｃｈｅｍ．１９８２，１９（６），１３５５－１３６１）。文献（Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍｉｃａ　Ｓｃａｎｄａｎａｖｉａ　１９９２，４６（１０），９７２－９８０およびＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００１，６６（２５）８６５４－８６５６）に記載の方法にしたがって、Ｎ－オキシド５３に酸化し、次いで、５４に臭素化し、水素雰囲気下でパラジウム金属で還元し、ニトロ部分およびＮ－オキシドを還元し、アニリン５５を得る。スキーム１１で説明されるアニリンは、スキーム５に記載の化学反応にしたがって式１で示される化合物に変換されうる。

【化２２】

スキーム１１



【００６４】

試薬および条件：ａ）ＤＭＦ、８０℃；ｂ）ＥｔＯＨ、７０℃；ｃ）ｍ－ＣＰＢＡ、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$；ｄ）Ｂｒ$_{2}$、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＣＨＣｌ$_{3}$；ｅ）Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ、ＭｅＯＨ、Ｈ$_{2}$；ｆ）Ｒ^{1}Ｘ、ＴＥＡ、ＴＨＦ；ｇ）ＡＸ、ＴＥＡ、ＴＨＦ；ｈ）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$、２Ｍ　Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ジオキサン、１００℃；ｉ）６Ｎ　ＮａＯＨ、ＭｅＯＨ、７０℃。

【００６５】

使用方法

本発明の化合物は、細胞増殖、自己免疫または炎症の疾患を治療するために用いられうる。本発明の化合物によって治療されうる病状には、限定するものではないが、癌、自己免疫疾患、真菌障害、関節炎、移植拒絶反応、炎症性腸疾患、限定するものではないが、手術および血管形成術を含む、医療処置後に誘発される増殖が含まれる。いくつかの場合において、細胞が、過剰または過少増殖状態（異常状態）で、さらに治療を必要としなくてもよいことが分かる。したがって、ある実施態様において、本発明は、これらの障害または病態のいずれか１つに苦しめられるかまたは苦痛が差し迫っている細胞または個体に対する適用が含まれる。

【００６６】

増殖性疾患／癌

本発明の化合物は、オーロラキナーゼを抑制する。本発明は、オーロラキナーゼが、有糸分裂の完了が必要な多数の必須機能を果たすという知見ならびにオーロラのキナーゼ活性の阻害が、細胞周期停止および／または異常な細胞分裂を高い頻度でもたらし、その両方が細胞死を誘発するという知見を活用する。したがって、オーロラキナーゼを抑制することによって、細胞増殖が阻害される。

【００６７】

本発明の化合物は、種々の用途における使用を見出す。当業者には明らかであるように、有糸分裂は、種々の方法で変化されうる；すなわち、有糸分裂は、有糸分裂経路における成分の活性を増加または減少させることによって作用されうる。つまり、有糸分裂は、特定の成分を抑制または活性化することによって、平衡を乱すことで分裂されうる。同様のアプローチが、減数分裂を変化させるために用いられる。

【００６８】

本明細書で得られる本発明の化合物は、固形癌、例えば、皮膚、胸部、脳、子宮頸癌、精巣癌などを含む、癌の治療に特に有用でありうる。より具体的には、本発明の化合物を用いて治療されうる癌には、限定するものではないが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫（Ｋａｒｐｏｓｉ’ｓ　ｓａｒｃｏｍａ）、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎生期癌、奇形癌、絨毛腫、肉腫、間質細胞腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、胚芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、オステオクロンフロマー（ｏｓｔｅｏｃｈｒｏｎｆｒｏｍａ）（骨軟骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫；神経組織：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、膠種症（ｇｌｉｏｍａｔｏｓｉｓ））、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人系：子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリーライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰部（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫））、卵管（癌腫）；血液系：血液（骨髄性白血病（急性および慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫，モル異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；ならびに副腎：神経芽細胞腫が含まれる。したがって、本明細書で提供されるような「癌性細胞」なる語には、上記の病態のいずれか１つによって苦しめられる細胞が含まれる。

【００６９】

したがって、本発明の化合物は、細胞に投与される。本明細書の「投与される」によれば、細胞培養液または患者の細胞への治療上有効な量の本発明の化合物の投与を意味する。本明細書の「治療上有効な量」によれば、投与に対して効果をもたらす量を意味する。正確な投与量は、治療の目的に依存するであろうし、既知の技法を用いて当業者によって

確かめられるであろう。当該分野にて既知であるように、局所的輸送、年齢、体重、一般的健康、性別、食生活、投与の時間、薬物相互作用および病態の重篤度に対する体内調節は、必要であろうし、当業者による日常の実験で確かめられるであろう。本明細書の「細胞」によれば、有糸分裂または減数分裂が変化しうる任意の細胞を意味する。本発明の目的の「患者」には、ヒトも他の動物も含まれる。したがって、該方法は、ヒト療法および獣医学的用途に適用できる。ある実施態様において、患者は哺乳類、特にヒトである。

【００７０】

本発明の化合物は、本明細書に記載されるように、患者に生理学上許容される担体で投与されうる。導入の手法に応じて、化合物は、種々の方法で処方されうる。

【００７１】

増殖性疾患を治療するために用いられる場合、本発明の化合物は、他の治療、すなわち、放射線療法、または微小管形成に作用するように思われるタキサン類の薬剤またはカンプトテシン類のトポイソメラーゼＩ阻害薬などの他の治療薬を単独でまたは併用して投与されうる。そのように投与される場合、他の治療薬は、本発明の化合物の投与前、（別々の剤形または合した剤形のいずれかで）同時に、または後に投与されうる。

【００７２】

組成物

本発明の化合物は、患者への投与前に医薬組成物中に処方されうる。したがって、別の態様において、本発明は、本発明の化合物および１種または複数の医薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【００７３】

本発明の医薬組成物は、安全かつ有効な量の本発明の化合物が、抽出され、次いで、例えば、粉末またはシロップで患者に投与されるバルク形態で調製かつ包装されうる。あるいは、本発明の医薬組成物は、各物理的不連続単位が、安全かつ有効な量の本発明の化合物を含有する単位剤形で調製かつ包装されうる。

【００７４】

本明細書に用いられる、「医薬上許容される賦形剤」は、所定の剤形または医薬組成物の濃度に関する医薬上許容される物質、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混合される場合に、患者に投与される場合に本発明の化合物の効能を実質上減少させ、医薬上許容されない組成物をもたらすであろう相互作用を回避できるように医薬組成物の他の成分と有利に適合される。加えて、各賦形剤は、十分に高純度であり、それを医薬上許容させる。

【００７５】

本発明の化合物および医薬上許容される賦形剤または複数の賦形剤は、典型的には、所望の投与経路による患者への投与に適合した剤形中に処方されるであろう。例えば、剤形には、（１）錠剤、カプセル剤、カプレット、ピル、トローチ、粉末、シロップ、エリキシル剤、懸濁化剤、液剤、乳剤、小袋（ｓａｃｈｅｔ）、およびカプセルなどの経口投与；（２）無菌液剤、懸濁化剤、および再構成粉末などの非経口投与；（３）経皮パッチなどの、経皮投与；（４）坐剤などの、直腸投与；（５）エアロゾルおよび液剤などの、吸入；（６）クリーム、軟膏、ローション、液剤、ペースト、スプレー、泡沫、およびゲルなどの、局所投与に適合したものが含まれる。

【００７６】

適当な医薬上許容される賦形剤は、選択される特定の剤形によって変化するであろう。さらに、適当な医薬上許容される賦形剤は、組成物中で機能しうる特定の機能で選択されうる。例えば、ある医薬上許容される賦形剤は、均一剤形の製造を促進するその能力で選択されうる。ある医薬上許容される賦形剤は、安定な剤形の製造を促進するその能力で選択されうる。ある医薬上許容される賦形剤は、患者に投与するとすぐに本発明の化合物または複数の化合物をある臓器、または体の部分から、別の臓器、または体の部分に運搬または輸送することを促進するその能力で選択されうる。ある医薬上許容される賦形剤は、患者コンプライアンスを高めるその能力で選択されうる。

【００７７】
適当な医薬上許容される賦形剤には、以下の種類の賦形剤：希釈剤、充填剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、造粒剤、コーティング剤、湿潤剤、溶媒、共溶媒、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、香料添加剤、香料マスキング剤、着色剤、アンチケーキング剤、ヘメクタント（ｈｅｍｅｃｔａｎｔ）、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。ある医薬上許容される賦形剤が１以上の機能を果たし、処方中にどのくらい賦形剤が含まれるかおよび他の成分が処方中に含まれることによって別の機能を果たしうることを当業者は分かるであろう。
【００７８】
当業者は、当該分野における知識および技能を有し、本発明に用いる適当な量の適当な医薬上許容される賦形剤を選択することが可能である。さらに、医薬上許容される賦形剤を記載する当業者が利用可能な思料が多数存在し、適当な医薬上許容される賦形剤を選択するのに有用であり得る。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ）、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ）、Ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ（Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｌｉｍｉｔｅｄ）、およびＴｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎおよびｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ）が含まれる。
【００７９】
本発明の医薬組成物は、当業者に既知の技法および方法を用いて調製される。いくつかの当該分野に一般的な方法が、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ）に記載される。
【００８０】
錠剤などの経口固体剤形は、典型的には、例えば、十分な方法および圧縮特性を与えるのを補助するか、または錠剤に対するさらなる所望の物理的特性を提供するしうる。１種または複数の医薬上許容される賦形剤を含むであろう。かかる医薬上許容される賦形剤は、希釈剤、結合剤、流動促進剤、潤滑剤、崩壊剤、着色剤、香料、甘味剤、ポリマー、ワックスまたは他の溶解度調節物質から選択されうる。
【００８１】
経口投与用剤形は、一般的には、流体、特に静脈内輸液、すなわち、糖、アミノ酸または電解質などの単純な化学物質の無菌溶液を含むであろうし、循環系で容易に運搬され、吸収されうる。かかる流体は、典型的には、ＵＳＰの注射用水で調製される。静脈内（ＩＶ）用途に一般的に用いられる流体は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ［前述の全引用部］に開示され、以下：
・アルコール、例えば、５％アルコール（例えば、５％デキストロースおよび水中（「Ｄ５／Ｗ」）、またはＮＳＳ中Ｄ５／Ｗを含む、デキストロースおよび水中（「Ｄ／Ｗ」）または通常のセイライン溶液中Ｄ／Ｗ（「ＮＳＳ」））；
・アミノシン（Ａｍｉｎｏｓｙｎ）、フレアミン（ＦｒｅＡｍｉｎｅ）、トラバソール（Ｔｒａｖａｓｏｌ）などの合成アミノ酸、例えば、各々、３．５または７；８．５；３．５、５．５または８．５％；
・塩化アンモニウム、例えば、２．１４％；
・デキストラン４０、ＮＳＳ中、例えば、１０％またはＤ５／Ｗ中、例えば、１０％；
・デキストラン７０、ＮＳＳ中、例えば、６％またはＤ５／Ｗ中、例えば、６％；
・デキストロース（グルコース、Ｄ５／Ｗ）、例えば、２．５－５０％；

・デキストロースおよび塩化ナトリウム、例えば、５－２０％デキストロースおよび０．２２－０．９％ＮａＣｌ；
・乳酸加リンガー液（ハルトマン）、例えば、ＮａＣｌ０．６％、ＫＣｌ０．０３％、$CaCl_2$０．０２％；
・乳酸塩０．３％；
・マンニトール、例えば、５％、デキストロースと所望により組み合わせて、例えば、１０％またはＮａＣｌ、例えば、１５または２０％；
・電解質、デキストロース、フルクトース、転化糖リンガー液のさまざまな組み合わせを有する多電解質輸液剤、例えば、ＮａＣｌ０．８６％、ＫＣｌ０．０３％、$CaCl_2$０．０３３％；
・重炭酸ナトリウム、例えば、５％；
・塩化ナトリウム、例えば、０．４５、０．９、３、または５％；
・乳酸ナトリウム、例えば、１／６Ｍ；および
・注射用滅菌水
が含まれる。

【００８２】
かかる静脈内輸液のｐＨは変化してもよく、典型的には、当該分野に知られているように３．５～８となるであろう。

【００８３】
本発明の化合物が他の治療剤と併用して投与される場合に、吸入、静脈内、経口または鼻腔内経路によって正常に投与されること、得られた医薬組成物は同一経路によって投与されうることが分かるであろう。

【００８４】
本発明の化合物は、都合良く、例えば、０．００１～５００ｍｇ／体重ｋｇの量で投与されうる。正確な用量は、もちろん、患者の年齢および状態ならびに選択される特定の投与経路によるであろう。

【００８５】
本発明の化合物を、以下のアッセイにしたがってインビトロ活性について試験した。

【００８６】
オーロラＡ酵素活性アッセイ
本発明の化合物は、基質リン酸化アッセイにおけるオーロラＡプロテインキナーゼ抑制活性の試験をした。該アッセイは、ペプチド基質のセリンリン酸化を抑制する低分子有機化合物の能力を試験し、ＬＥＡＤｓｅｅｋｅｒ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，　Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）シンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）フォーマットで実施した。

【００８７】
基質リン酸化アッセイは、バキュロウイルス／Ｓｆ９系で発現される組換えヒト全長オーロラＡキナーゼを用いる。Ｎ－末端Ｈｉｓ－アフィニティータグを、オーロラＡのアミノ酸２～４０３のアミノ末端に結合した。５ｎＭオカダ酸を、（オーロラＡの酵素活性を高めると実験的に決定された）発現の最後の４時間の間に加えた。酵素は、金属－キレートアフィニティークロマトグラフィーによって純度約７０％に精製された。

【００８８】
該方法は、ビオチン化合成ペプチド（ビオチン－アミノヘキシル－ＲＡＲＲＲＬＳＦＦＦＦＡＫＫＫ－アミド）のセリン残基上のＡＴＰからのγ－リン酸の転位を触媒する単離酵素の能力を測定する。基質リン酸化は、以下の製法によって検出された。３８４ウェル低量白色ポリスチレンプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　Ｂｉｏ－Ｏｎｅ、Ｌｏｎｇｗｏｏｄ、ＦＬ）でアッセイを行った。５ｎＭオーロラＢ酵素を、０．１μｌの１００％ＤＭＳＯ中試験化合物を含有するウェルに加え、３０分間インキュベートし、次いで、反応混合物を加え、６ｍＭ塩化マグネシウム、１．５μＭ　ＡＴＰ、１Ｍペプチド基質、４０ｎＭ微小管関連タンパク質ＴＰＸ２ペプチド（１－４３）、０．０３μＣｉ［ｇａｍｍａ－P^{33}

］ＡＴＰ／ウェル、５ｍＭ　ＤＴＴ、２５ｍＭ　ＫＣｌ、０．１５ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡおよび５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．２中０．０１％Ｔｗｅｅｎ－２０を含有する１０μｌの最終アッセイ容量をもたらした。室温で１２０分間反応を続け、ＰＢＳ（Ｍｇ２＋およびＣａ２＋を有しないダルベッコＰＢＳ）、５０ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０３ｍｇのストレプトアビジン結合ポリスチレンイメージングビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を含有する１０μｌのＬＥＡＤｓｅｅｋｅｒ　ＳＰＡビーズ溶液の添加によって終了した。プレートを密封し、ビーズを一晩インキュベートした。プレートをＶｉｅｗｌｕｘ（Ｗａｌｌａｃ、Ｔｕｒｋｕ、Ｆｉｎｌａｎｄ）プレートリーダーで読み取った。

【００８９】

用量反応曲線について、データを標準化し、式１００＊（１－（Ｕ－Ｃ２）／（Ｃ１－Ｃ２））（式中：Ｕは未知値であり、Ｃ１は高シグナル（０％阻害）の平均値であり、Ｃ２は低シグナル（１００％阻害）コントロールウェルの平均値である）を用いて％阻害として表した。曲線適合を、以下の方程式：ｙ＝Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（１０＾ｘ／１０＾Ｃ）＾Ｄ））（式中：Ａは最小反応であり、Ｂは最大反応であり、Ｃはｌｏｇ１０（ＸＣ５０）であり、Ｄは傾きである）で行った。各化合物の結果は、ｐＩＣ５０値（上記方程式における－Ｃ）として記録した。

【００９０】

オーロラＢ酵素活性アッセイ

本発明の化合物は、基質リン酸化アッセイにおけるオーロラＢプロテインキナーゼ抑制活性の試験をした。該アッセイは、ペプチド基質のセリンリン酸化を抑制する低分子有機化合物の能力を試験し、ＬＥＡＤｓｅｅｋｅｒ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）シンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）フォーマットで実施した。

【００９１】

基質リン酸化アッセイは、バキュロウイルス／Ｓｆ９系で発現される組換えヒト全長オーロラＢキナーゼを用いる。発現した後、培養液を、精製前に１時間５０ｎＭオカダ酸でインキュベートした。Ｎ－末端Ｈｉｓ－アフィニティータグを、オーロラＢのアミノ酸１～３４４のアミノ末端に結合した。５μＭオーロラＢは、３０℃で３０分間、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．５、０．１ｍＭ　ＥＧＴＡ、０．１％　２－メルカプトエタノール、０．１ｍＭバナジウム酸ナトリウム、１０ｍＭ酢酸マグネシウム、０．１ｍｇ／ｍｌ　ＧＳＴ－ＩＮＣＥＮＰ［８２６－９１９］を有する０．１ｍＭ　ＡＴＰで活性化させた。活性化した後、次いで、酵素を酵素保存緩衝液中に透析し－７０℃で保存した。

【００９２】

該方法は、ビオチン化合成ペプチド（ビオチン－アミノヘキシル－ＲＡＲＲＬＳＦＦＦＡＫＫＫ－アミド）のセリン残基上のＡＴＰからのγ－リン酸の転位を触媒する単離酵素の能力を測定する。基質リン酸化は、以下の製法によって検出された。３８４ウェル低量白色ポリスチレンプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　Ｂｉｏ－Ｏｎｅ、Ｌｏｎｇｗｏｏｄ、ＦＬ）でアッセイを行った。５ｎＭオーロラＢ酵素を、０．１μｌの１００％ＤＭＳＯ中試験化合物を含有するウェルに加え、３０分間インキュベートし、次いで、反応混合物を加え、６ｍＭ塩化マグネシウム、３ｍＭ塩化マンガン、１．２５μＭ　ＡＴＰ、１．２５μＭペプチド基質、０．０２５μＣｉ［ｇａｍｍａ－Ｐ^{33}］ＡＴＰ／ウェル、５ｍＭ　ＤＴＴ、０．１５ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ，ｐＨ７．５中０．０１％Ｔｗｅｅｎ－２０、および０．１μｌの１００％ＤＭＳＯ中試験化合物を含有する１０μｌの最終アッセイ容量をもたらした。室温で１２０分間反応を続け、ＰＢＳ（Ｍｇ２＋およびＣａ２＋を有しないダルベッコＰＢＳ）、５０ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０３ｍｇのストレプトアビジン結合ポリスチレンイメージングビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を含有する１０μｌのＬＥＡＤｓｅｅｋｅｒ　ＳＰＡビーズ溶液の添加によって終了した。プレートを密封し、ビーズを一晩インキュベートした。プレートをＶｉｅｗｌｕｘ（Ｗａｌｌａｃ、Ｔｕｒｋｕ、Ｆｉｎｌａｎｄ）プレートリーダーで読み取った。

【００９３】

用量反応曲線について、データを標準化し、式１００＊（１－（Ｕ－Ｃ２）／（Ｃ１－

Ｃ２））（式中：Ｕは未知値であり、Ｃ１は高シグナル（０％阻害）の平均値であり、Ｃ２は低シグナル（１００％阻害）コントロールウェルの平均値である）を用いて％阻害として表した。曲線適合を、以下の方程式：ｙ＝Ａ＋（（Ｂ－Ａ）／（１＋（１０＾ｘ／１０＾Ｃ）＾Ｄ））（式中：Ａは最小反応であり、Ｂは最大反応であり、Ｃはｌｏｇ１０（ＸＣ５０）であり、Ｄは傾きである）で行った。各化合物の結果は、ｐＩＣ５０値（上記方程式における－Ｃ）として記録した。

【００９４】

化合物のヒト腫瘍または正常細胞の増殖の抑制能は、細胞増殖アッセイを用いて研究された。つまり、細胞を、各細胞種について適当な密度で９６ウェルプレートに播種し、アッセイを通して対数増殖を確保し、一晩接着させた。化合物を約１０ｍＭで１００％ＤＭＳＯにて溶解し、１００％ＤＭＳＯで２０の濃度地点に及ぶ２倍連続希釈を行った。化合物を、細胞培地に５００倍希釈し、３～６日間細胞上でインキュベートした。細胞の生存を、メーカーの使用説明書のようにプロメガのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を用いて測定した。生育増力率を、ＤＭＳＯ単独処置細胞に対して計算し、ＩＣ５０値を、Ｘｌｆｉｔ（ＩＤＢＳ，Ｉｎｃ．）を用いて４パラメータフィットモデル（ｆｏｕｒ－ｐａｒａｍｅｔｅｒ　ｆｉｔ　ｍｏｄｅｌ）によって測定する。

【００９５】

一般的精製法および分析的方法

分取ＨＰＬＣを、０．１％トリフルオロ酢酸（溶媒Ａ）およびアセトニトリル（溶媒Ｂ）を有する水を用いて、ＹＭＣ　ＯＤＳ－Ａ　Ｃ１８（７５ｘ３０ｍｍ、５μｍ）または水（溶媒Ａ）およびアセトニトリル（溶媒Ｂ）を用いて、ＹＭＣ　ＯＤＳ－Ａ　Ｃ１８（２５０ｘ３０ｍｍ、１５μｍ）または０．１％水酸化アンモニウム（溶媒Ａ）およびアセトニトリル（溶媒Ｂ）を有する水を用いて、ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８（１９ｘ１５０ｍｍ、５μｍ）で実施した。検出：２１４または２５４ｎｍ。Ｇｉｌｓｏｎ製逆相ＨＰＬＣによって精製される実施例または中間体は、これらのカラムの使用をいう。

【００９６】

ＬＣ－ＭＳ分析を、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｓｃｉｅｘ　１００大気圧イオン化質量分析（ＡＰＣＩ）質量分析計で実施した。ＬＣ－ＭＳにおける保持時間は、t_R（分ごとの時間）として称される。

【００９７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを、テトラメチルシランを基準とするＢｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ４００ＭＨｚ分光計を用いて記録した。化学シフトは、１００万分の１（ｐｐｍ、δ単位）で表される。結合定数は、ヘルツの単位（Ｈｚ）である。分裂パターンは、見掛け上多重度を記載し、ｓ（シングレット）、ｄ（ダブレット）、ｔ（トリプレット）、ｑ（カルテット）、ｍ（マルチプレット）、ｂｒ（ブロード）として表される。

【００９８】

Ａｎａｌｏｇｉｘ（登録商標）クロマトグラフィーは、ＰｕｒｉＳｉｌでプレパックされたＡｎａｌｏｇｉｘ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（ＩｎｔｅｌｌｉＦｌａｓｈ　２８０）およびｃａｒｔｒｉｄｇｅｓ　ＰｕｒｉＦｌａｓｈ（ＲＳまたはＳＦ）で販売される装置を用いて実施される精製法をいう。シリカゲル６０　Ｆ２５４でコーティングされたＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）プレートを、Ｍｅｒｃｋから得た。

【実施例】

【００９９】

以下の実施例は、例示のみを目的とするものであり、本発明の範囲を制限することを糸としない。本明細書に用いられる、これらの方法、スキームおよび実施例に用いられる記号および慣習は、現代の科学文献、例えば、ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙまたはｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙに用いられるものと一致する。全ての温度は、℃である。全ての化合物は、ＭＤＬＩＳＩＳ（登録商標）／Ｄｒａｗ２．５　ＳＰ１命名プログラムを用いて命名された。特に明記しない限り、全ての出発物質は、商業

供給業者から得、さらに精製することなく用いられた。特に、以下の略語は、実施例および明細書を通して用いられうる：

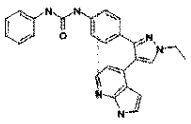
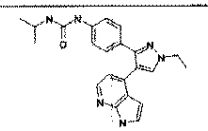
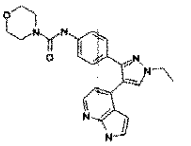
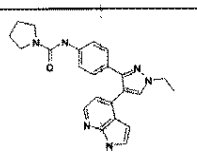
ｇ（グラム）；　ｍｇ（ミリグラム）；
Ｌ（リットル）；　ｍＬ（ミリリットル）；
μＬ（マイクロリットル）；　ｐｓｉ（ポンド／平方インチ）；
Ｍ（モル濃度）；　ｍＭ（ミリモル濃度）；
Ｈｚ（ヘルツ）；　ＭＨｚ（メガヘルツ）；
ｍｍｏｌ（ミリモル）；　ｍｏｌ（モル）；
ｍｉｎ（分）；　ｈ（時間）；
ｍｐ（融点）；　ＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）；
ＨＰＬＣ（高圧液体クロマトグラフィー）；
ａｔｍ（気圧）；
t_R（保持時間）；　ＲＰ（逆相）；
ＭｅＯＨ（メタノール）；　ｉ－ＰｒＯＨ（イソプロパノール）；
ＴＥＡ（トリエチルアミン）；　ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）；
ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）；　ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）；
ＡｃＯＥｔ（ＥｔＯＡｃ）（酢酸エチル）；
ＤＣＭ（CH_2Cl_2）（ジクロロメタン）；
ＤＭＦ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）；
CH_3CN（アセトニトリル）
ＨＯＡｃ（酢酸）；　ｍＣＰＢＡ（メタ－クロロ過安息香酸）；
ＢＯＣ（ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）；
Ａｃ（アセチル）；
ＤＭＡＰ（４－ジメチルアミノピリジン）；
ＩＣｌ（一塩化ヨウ素）
ＡＴＰ（アデノシン三リン酸）；　ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）
ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）；
ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）；
ＤＭＦ－ＤＭＡ（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール）。

【０１００】

以下の化合物は、記載される以下のアッセイによって測定されるようにオーロラＡもしくはオーロラＢまたは両方に対し１０μＭ以下のIC_{50}を有する。以下の表は、実施例の項で現れる各化合物の構造および名称を説明する。

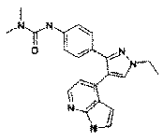
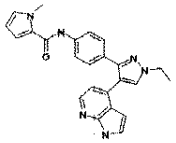
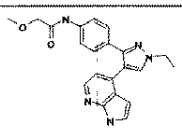
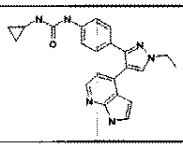
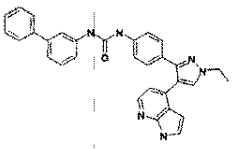
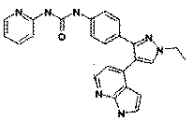
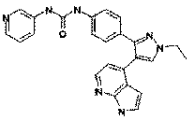
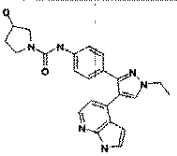
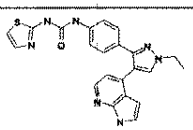
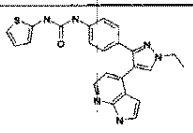
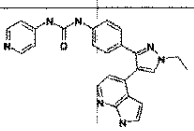
【０１０１】

【表１】

実施例＃	構造	名称
実施例１		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例２		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（１－メチルエチル）ウレア
実施例３		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－４－モルホリンカルボキシアミド
実施例４ａ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミド

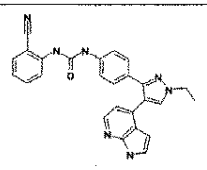
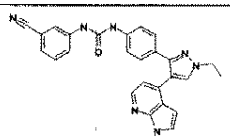
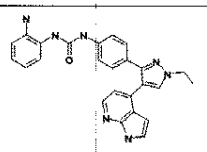
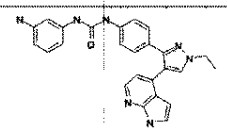
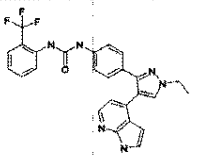
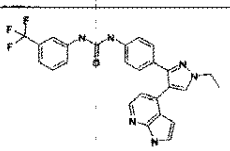
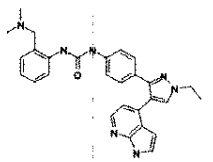
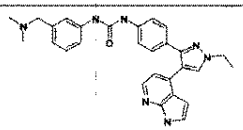
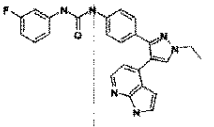
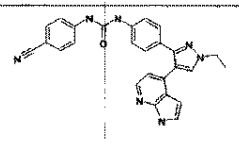
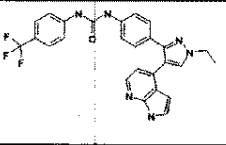
【０１０２】

【表２】

実施例４ｂ		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例４ｃ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシアミド
実施例４ｄ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－（メチルオキシ）アセトアミド
実施例４ｅ		Ｎ－シクロプロピル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ａ		Ｎ－３－ビフェニルイル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｂ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－２－ピリジニルウレア
実施例５ｃ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－３－ピリジニルウレア
実施例５ｄ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－３－ヒドロキシ－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例５ｅ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－１，３－チアゾール－２－イルウレア
実施例５ｆ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－２－チエニルウレア
実施例５ｇ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－４－ピリジニルウレア

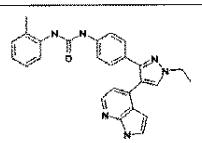
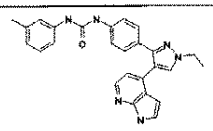
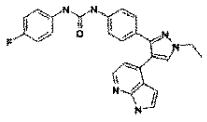
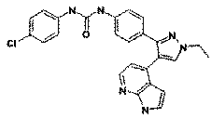
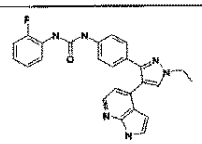
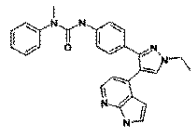
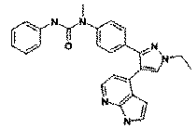
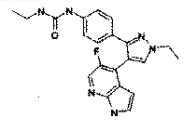
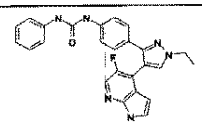
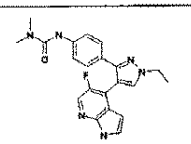
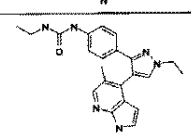
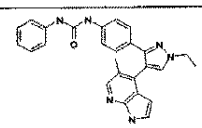
【０１０３】

【表３】

実施例５ｈ		Ｎ－（２－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｉ		Ｎ－（３－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｊ		Ｎ－（２－アミノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｋ		Ｎ－（３－アミノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｌ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレア
実施例５ｍ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレア
実施例５ｎ		Ｎ－｛２－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｏ		Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｐ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（３－フルオロフェニル）ウレア
実施例５ｑ		Ｎ－（４－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｒ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレア

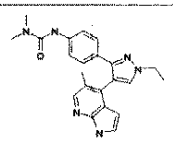
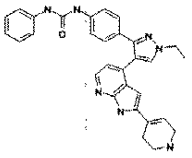
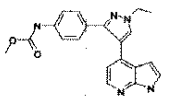
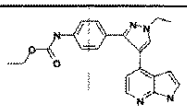
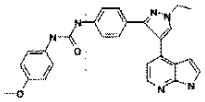
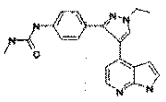
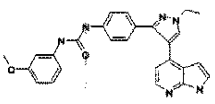
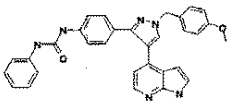
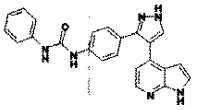
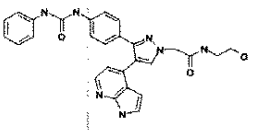
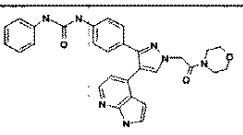
【０１０４】

【表４】

実施例５ｓ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（２－メチルフェニル）ウレア
実施例５ｔ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（３－メチルフェニル）ウレア
実施例５ｕ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）ウレア
実施例５ｖ		Ｎ－（４－クロロフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例５ｗ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（２－フルオロフェニル）ウレア
実施例５ｘ		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルウレア
実施例６		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ－メチル－Ｎ’－フェニルウレア
実施例７ａ		Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例７ｂ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例８		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例９ａ		Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例９ｂ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア

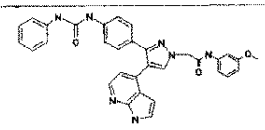
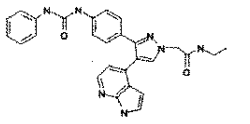
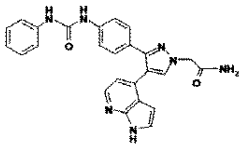
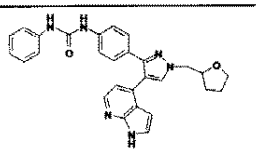
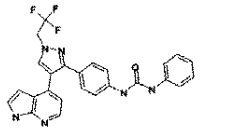
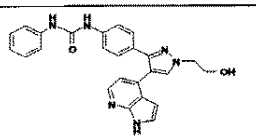
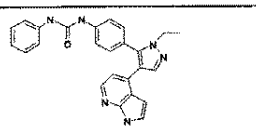
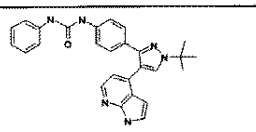
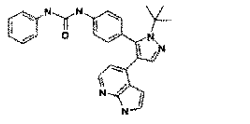
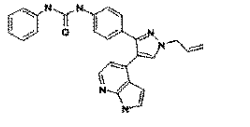
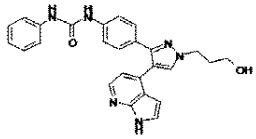
【０１０５】

【表５】

実施例１０		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１１		Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア
実施例１２ａ		メチル　｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝カルバメート
実施例１２ｂ		エチル　｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝カルバメート
実施例１２ｃ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［４－（メチルオキシ）フェニル］ウレア
実施例１２ｄ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－メチルウレア
実施例１２ｅ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［３－（メチルオキシ）フェニル］ウレア
実施例１３		Ｎ－｛４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア
実施例１４		Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア塩酸塩
実施例１５ａ		Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミド
実施例１５ｂ		Ｎ－｛４－［１－［２－（４－モルホリニル）－２－オキソエチル］－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア

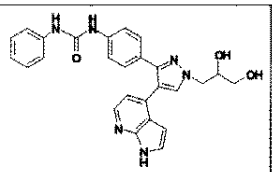
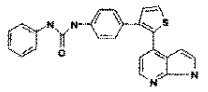
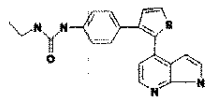
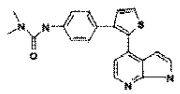
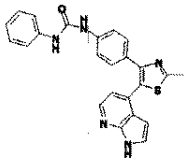
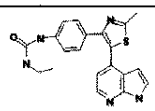
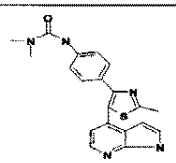
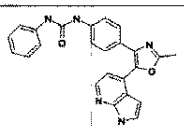
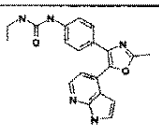
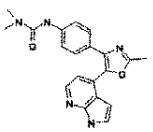
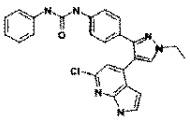
【０１０６】

【表６】

実施例１６ａ		Ｎ－［３－（メチルオキシ）フェニル］－２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミド
実施例１６ｂ		Ｎ－エチル－２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミド
実施例１７		２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミド
実施例１８		Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２－フラニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例１９		Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例２０		Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシエチル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例２１		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例２２		Ｎ－｛４－［１－（１，１－ジメチルエチル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例２３		Ｎ－｛４－［１－（１，１－ジメチルエチル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例２４		Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［１－（２－プロペン－１－イル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例２５		Ｎ－｛４－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア

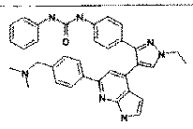
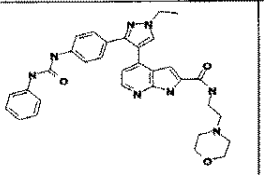
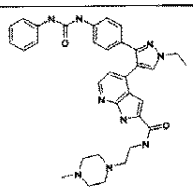
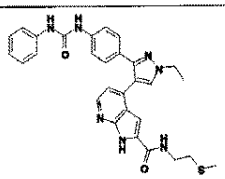
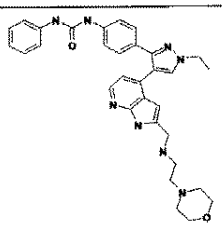
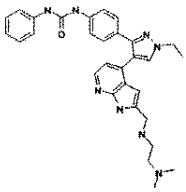
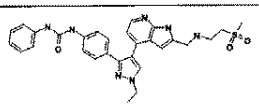
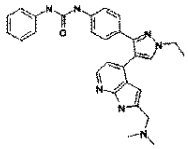
【０１０７】

【表７】

実施例２６		Ｎ－｛４－［１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例２７ａ		Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝ウレア
実施例２７ｂ		Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝ウレア
実施例２８		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝ウレア
実施例２９		Ｎ－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例３０		Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－イル］フェニル｝ウレア
実施例３１		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－イル］フェニル｝ウレア
実施例３２		Ｎ－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－オキサゾール－４－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例３３		Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－オキサゾール－４－イル］フェニル｝ウレア
実施例３４		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－オキサゾール－４－イル］フェニル｝ウレア
実施例３５		Ｎ－｛４－［４－（６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア

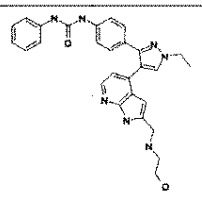
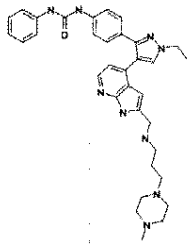
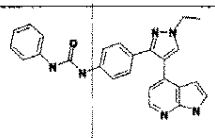
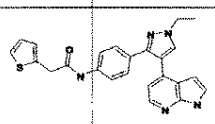
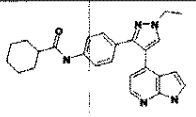
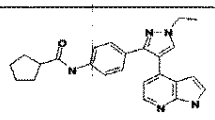
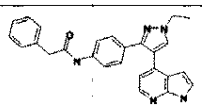
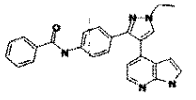
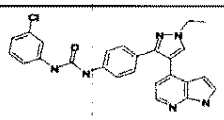
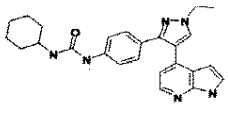
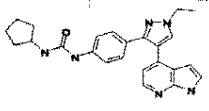
【０１０８】

【表８】

実施例３６		Ｎ－｛４－［４－（６－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例３７		４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド
実施例３８		４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド
実施例３９		４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（メチルチオ）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド
実施例４０		Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（４－モルホリニル）エチル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４１		Ｎ－（４－｛４－［２－（｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４２		Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（メチルスルホニル）エチル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４３		Ｎ－［４－（４－｛２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア

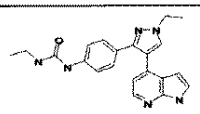
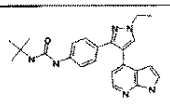
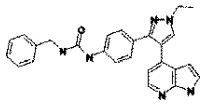
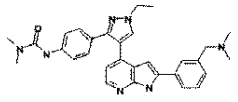
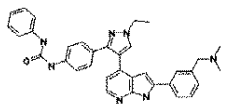
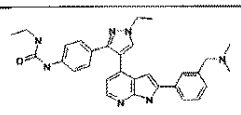
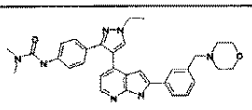
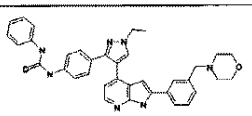
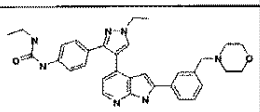
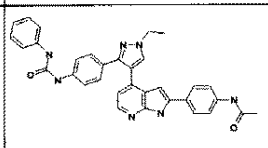
【０１０９】

【表９】

実施例４４		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（２－｛［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４５		Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［３－（４－メチル－１－ピペラジニル）プロピル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４６ａ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４６ｂ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－（２－チエニル）アセトアミド
実施例４６ｃ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝シクロヘキサンカルボキシアミド
実施例４６ｄ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝シクロペンタンカルボキシアミド
実施例４６ｅ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－フェニルアセトアミド
実施例４６ｆ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ベンズアミド
実施例４６ｇ		Ｎ－（３－クロロフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例４６ｈ		Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例４６ｉ		Ｎ－シクロペンチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア

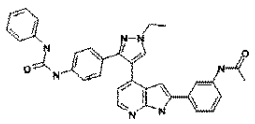
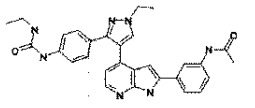
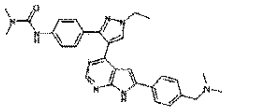
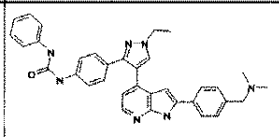
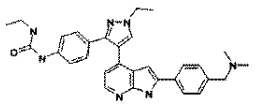
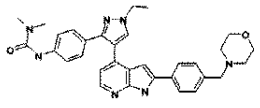
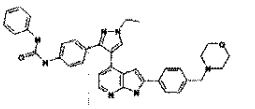
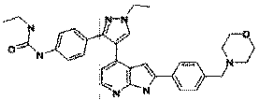
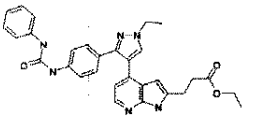
【０１１０】

【表１０】

実施例４６ｊ		Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例４６ｋ		Ｎ－（１，１－ジメチルエチル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例４６ｌ		Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（フェニルメチル）ウレア
実施例４７		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例４８		Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例４９		Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレア
実施例５０		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例５１		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア
実施例５２		Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例５３		Ｎ－（４－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）アセトアミド

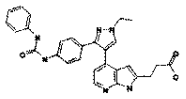
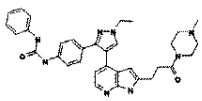
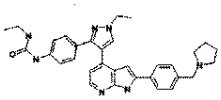
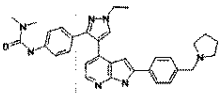
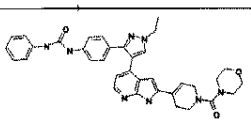
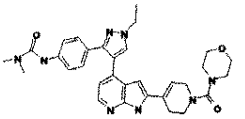
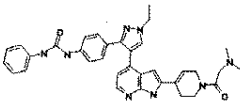
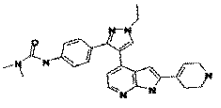
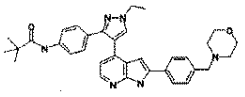
【０１１１】

【表１１】

実施例５４		Ｎ－（３－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）アセトアミド
実施例５５		Ｎ－（３－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（エチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）アセトアミド
実施例５６		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例５７		Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例５８		Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレア
実施例５９		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例６０		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア
実施例６１		Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例６２		３－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝プロパン酸エチル

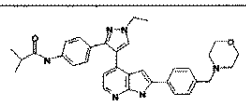
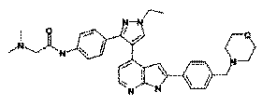
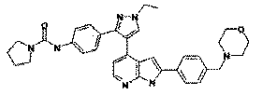
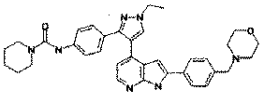
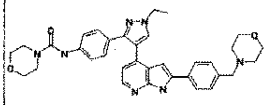
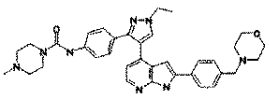
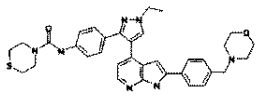
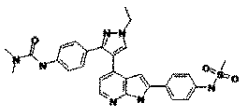
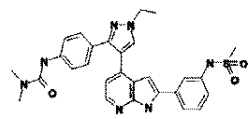
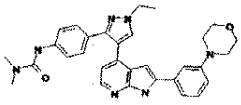
【０１１２】

【表１２】

実施例６３		３－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝プロパン酸
実施例６４		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－メチル－１－ピペラジニル）－３－オキソプロピル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア
実施例６５		Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例６６		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例６７		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア
実施例６８		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例６９		Ｎ－［４－（４－｛２－［１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア
実施例７０		Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７１ａ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２，２－ジメチルプロパンアミド

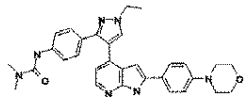
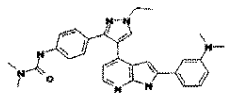
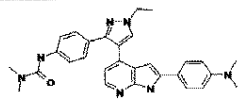
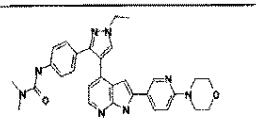
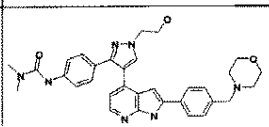
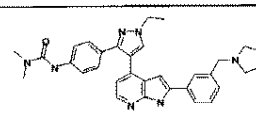
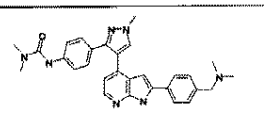
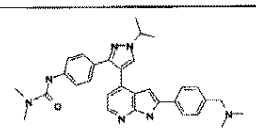
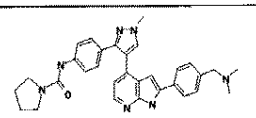
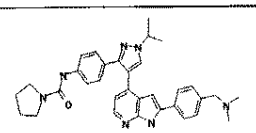
【０１１３】

【表１３】

実施例７１ｂ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２－メチルプロパンアミド
実施例７２		Ｎ～１～－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ～２～，Ｎ～２～－ジメチルグリシンアミド
実施例７３ａ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例７３ｂ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピペリジンカルボキシアミド
実施例７３ｃ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－モルホリンカルボキシアミド
実施例７３ｄ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－メチル－１－ピペラジンカルボキシアミド
実施例７３ｅ		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－チオモルホリンカルボキシアミド
実施例７４ａ		Ｎ－（４－｛４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンスルホンアミド
実施例７４ｂ		Ｎ－（３－｛４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンスルホンアミド
実施例７４ｃ		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア

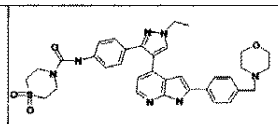
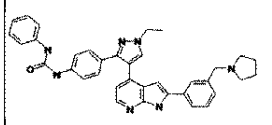
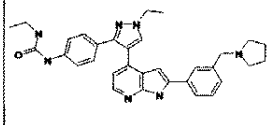
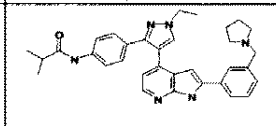
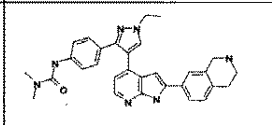
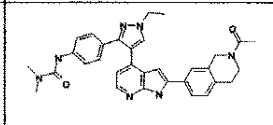
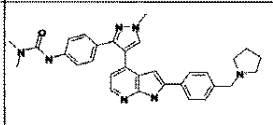
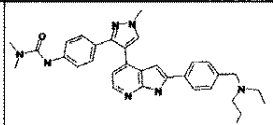
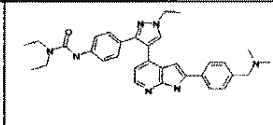
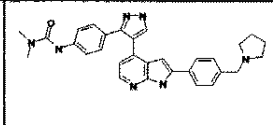
【０１１４】

【表１４】

実施例７４ｄ		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７４ｅ		Ｎ’－［４－（４－｛２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７４ｆ		Ｎ’－［４－（４－｛２－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７４ｇ		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［６－（４－モルホリニル）－３－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７５		Ｎ’－［４－（１－（２－ヒドロキシエチル）－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７６		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７７		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７８		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例７９		Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例８０		Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミド

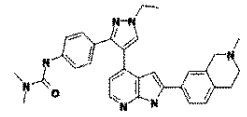
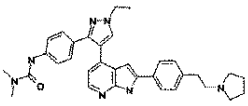
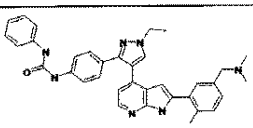
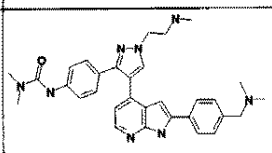
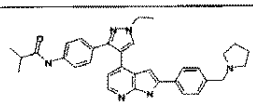
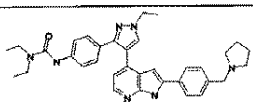
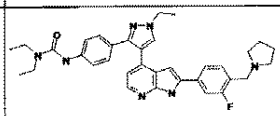
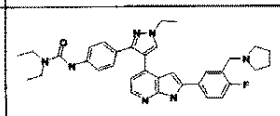
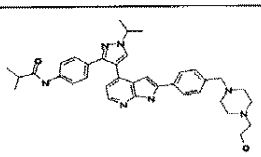
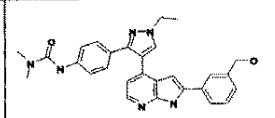
【０１１５】

【表１５】

実施例８１		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－チオモルホリンカルボキシアミド　１，１－ジオキシド
実施例８２		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア
実施例８３		Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例８４		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２－メチルプロパンアミド
実施例８５		Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例８６		Ｎ’－（４－｛４－［２－（２－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例８７		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例８８		Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例８９		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア
実施例９０		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア

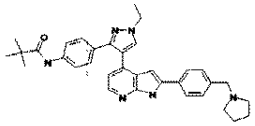
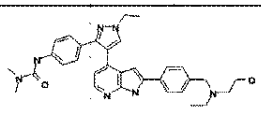
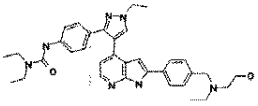
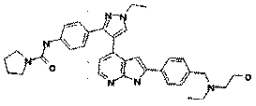
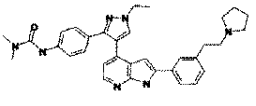
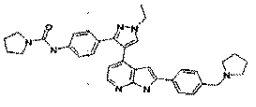
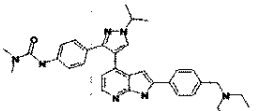
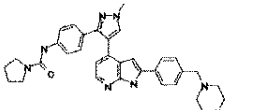
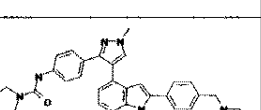
【０１１６】

【表１６】

実施例９１		Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例９２		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛４－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例９３		Ｎ－｛４－［４－（２－｛５－［（ジメチルアミノ）メチル］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア
実施例９４		Ｎ’－（４－｛４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例９５		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２－メチルプロパンアミド
実施例９６		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例９７		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－フルオロ－４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例９８		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－フルオロ－３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例９９		Ｎ－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－メチルプロパンアミド
実施例１００		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア

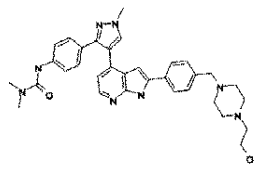
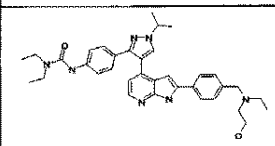
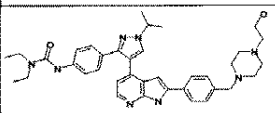
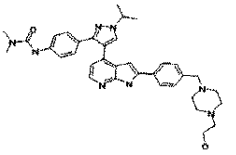
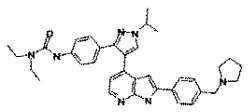
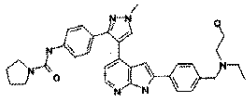
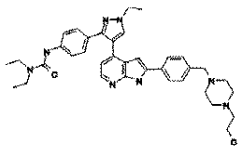
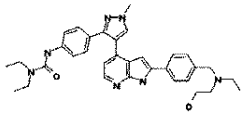
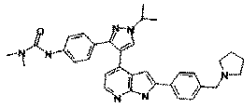
【０１１７】

【表１７】

実施例１０１		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２，２－ジメチルプロパンアミド
実施例１０２		Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１０３		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア
実施例１０４		Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例１０５		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛３－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１０６		Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例１０７		Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１０８		Ｎ－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例１０９		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア

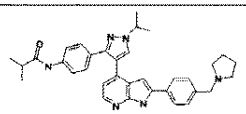
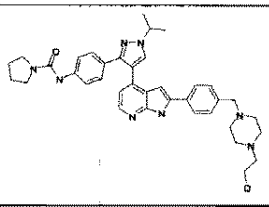
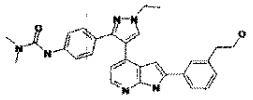
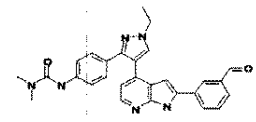
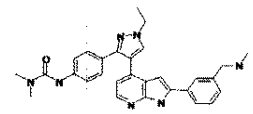
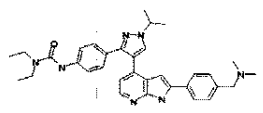
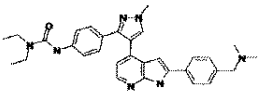
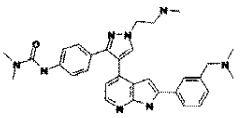
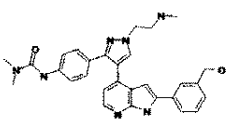
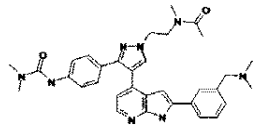
【０１１８】

【表１８】

実施例１１０		Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１１１		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例１１２		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア
実施例１１３		Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１１４		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例１１５		Ｎ－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例１１６		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア
実施例１１７		Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア
実施例１１８		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア

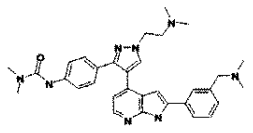
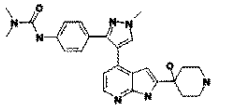
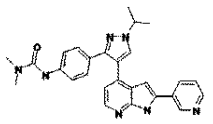
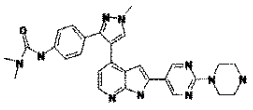
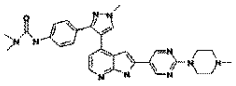
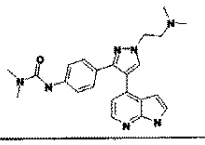
【０１１９】

【表１９】

実施例１１９		２－メチル－Ｎ－［４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］プロパンアミド
実施例１２０		Ｎ－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミド
実施例１２１		Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１２２		Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１２３		Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛３－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１２４		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア
実施例１２５		Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア
実施例１２６		Ｎ’－（４－｛４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１２７		Ｎ’－（４－｛４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１２８		Ｎ－｛２－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝－Ｎ－メチルアセトアミド

【０１２０】

【表２０】

実施例１２９		Ｎ’－｛４－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１３０		Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
実施例１３１		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（４－｛１－（１－メチルエチル）－４－［２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア
実施例１３２		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例１３３		Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア
実施例１３４		Ｎ’－｛４－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア

【０１２１】

実施例１

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（２．２ｍｍｏｌ）のピリジン（４ｍＬ）中溶液を、フェニルイソシアネート（２．４ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間攪拌した。反応混合物を、真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（８０－１００％酢酸エチル／ヘキサン）に付して残渣を精製し、白色粉末として標記生成物を得た（５０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２３．２

【０１２２】

実施例２

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（１－メチルエチル）ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．１９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中溶液を、ピリジン（０．３９ｍｍｏｌ）およびイソプロピルイソシアネート（０．３９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で１８時間攪拌し、水（１ｍＬ）に注ぎ、次いで、（３ｘ３ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、白色粉末として標記生成物を得た（４５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８９．２

【０１２３】

実施例３
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－４－モルホリンカルボキシアミドの調製：
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．１９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中溶液を、トリエチルアミン（０．３９ｍｍｏｌ）および塩化４－モルホリンカルボニル（０．３９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を、５０℃で１８時間攪拌し、水（１ｍＬ）に注ぎ、次いで、（３ｘ３ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、黄色粉末として標記生成物を得た（５０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１７．４
【０１２４】
実施例４ａ
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．２６ｍｍｏｌ）のピリジン（１ｍＬ）中溶液を、塩化１－ピロリジンカルボニル（０．２９ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で１８時間攪拌し、次いで、濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、白色粉末として標記生成物を得た（５２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４０１．２
【０１２５】
実施例４ｂ
Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
塩化ジメチルカルバモイルで実施例４ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７５．０
【０１２６】
実施例４ｃ
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボキシアミドの調製：
塩化１－メチル－１Ｈ－ピロール－２－カルボニルで実施例４ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１１．２
【０１２７】
実施例４ｄ
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－（メチルオキシ）アセトアミドの調製：
塩化（メチルオキシ）アセチルで実施例４ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７６．２
【０１２８】
実施例４ｅ
Ｎ－シクロプロピル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
塩化シクロプロパンカルボニルで実施例４ａに記載のせいほうにしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８７．２
【０１２９】
実施例５ａ
Ｎ－３－ビフェニルイル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．２３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）

を、トリエチルアミン（０．２３ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルクロロギ酸塩（０．２３ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で１時間攪拌し、次いで、３－ビフェニルアミン（５当量）で処理した。室温で１８時間攪拌した後、反応物を水（１ｍＬ）に注ぎ、（３ｘ１ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を、１Ｎ水酸化ナトリウム（３ｘ１ｍＬ）、ブライン（１ｘ１ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、白色粉末として標記生成物を得た（４５％）。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９９．２

【０１３０】

実施例５ｂ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－２－ピリジニルウレアの調製：

２－ピリジンアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２４．２

【０１３１】

実施例５ｃ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－３－ピリジニルウレアの調製：

３－ピリジンアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２４．２

【０１３２】

実施例５ｄ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－３－ヒドロキシ－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：

３－ピロリジノールで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１７．２

【０１３３】

実施例５ｅ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－１，３－チアゾール－２－イルウレアの調製：

１，３－チアゾール－２－アミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３０．２

【０１３４】

実施例５ｆ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－２－チエニルウレアの調製：

２－チエニルアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２９．２

【０１３５】

実施例５ｇ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－４－ピリジニルウレアの調製：

４－ピリジンアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２４．２

【０１３６】

実施例５ｈ

Ｎ－（２－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら２－アミノベンゾニトリルで実施例５ａに記載の製法にしたがっ

て標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４８．２

【０１３７】

実施例５ｉ

Ｎ－（３－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら３－アミノベンゾニトリルで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４８．２

【０１３８】

実施例５ｊ

Ｎ－（２－アミノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら（２－アミノフェニル）アミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３８．２

【０１３９】

実施例５ｋ

Ｎ－（３－アミノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら（３－アミノフェニル）アミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３８．２

【０１４０】

実施例５ｌ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［２－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら（２－トリフルオロメチル）アニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９１．２

【０１４１】

実施例５ｍ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら（３－トリフルオロメチル）アニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９１．２

【０１４２】

実施例５ｎ

Ｎ－｛２－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら２－［（ジメチルアミノ）メチル］アニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８０．２

【０１４３】

実施例５ｏ

Ｎ－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で撹拌しながら３－［（ジメチルアミノ）メチル］アニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８０．２

【０１４４】

実施例５ｐ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１

Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（３－フルオロフェニル）ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら３－フルオロアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４１．２

【０１４５】

実施例５ｑ

Ｎ－（４－シアノフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら４－アミノベンゾニトリルで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４８．２

【０１４６】

実施例５ｒ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－　ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら４－（トリフルオロメチル）アニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９１．２

【０１４７】

実施例５ｓ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（２－メチルフェニル）ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら２－メチルアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３７．２

【０１４８】

実施例５ｔ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（３－メチルフェニル）ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら３－メチルアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３７．２

【０１４９】

実施例５ｕ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（４－フルオロフェニル）ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら４－フルオロアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４１．２

【０１５０】

実施例５ｖ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（４－クロロフェニル）ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら４－クロロアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５７．２

【０１５１】

実施例５ｗ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（２－フルオロフェニル）ウレアの調製：

５０℃で攪拌しながら２－フルオロアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４１．２

【０１５２】

実施例５ｘ
Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルウレアの調製：
５０℃で攪拌しながらＮ－メチルアニリンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３７．２
【０１５３】
実施例６
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ－メチル－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝メチルアミン（０．１６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液を、トリエチルアミン（０．１７ｍｍｏｌ）、およびフェニルイソシアネート（０．１７ｍｍｏｌ）で処理した。室温で１８時間攪拌した後、反応物を水（１ｍＬ）に注ぎ、（３ｘ１ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を水（２ｘ１ｍＬ）、ブライン（１ｘ１ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、白色粉末として標記生成物を得た（４２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３７．２
【０１５４】
実施例７ａ
Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびエチルイソシアネートを用いて、実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９３．４
【０１５５】
実施例７ｂ
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８０．２
【０１５６】
実施例８
Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９３．４
【０１５７】
実施例９ａ
Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびエチルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８９．２
【０１５８】
実施例９ｂ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３７．４

【０１５９】

実施例１０

Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８９．４

【０１６０】

実施例１１

Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

４－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３６２ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中４Ｎ塩化水素で処理した。懸濁液を２時間激しく攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、黄色固体として標記化合物を得た（４２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０４．４

【０１６１】

実施例１２ａ

メチル｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝カルバメートの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．１８ｍｍｏｌ）のピリジン（１．５ｍＬ）中溶液に、メチルクロロギ酸塩（０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。３．５時間後、反応混合物をメタノールでクエンチし、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、淡黄色粉末として標記生成物を得た（４０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６２．２

【０１６２】

実施例１２ｂ

エチル｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝カルバメートの調製：

エチルクロロギ酸塩で実施例１２ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７６．２

【０１６３】

実施例１２ｃ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［４－（メチルオキシ）フェニル］ウレアの調製：

４－メトキシ－フェニルイソシアネートで実施例１２ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５３．２

【０１６４】

実施例１２ｄ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－メチルウレアの調製：

メチルイソシアネートで実施例１２ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６１．２

【０１６５】

実施例１２ｅ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－［３－（メチルオキシ）フェニル］ウレアの調製：

３－メトキシ－フェニルイソシアネートで実施例１２ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５３．２

【０１６６】

実施例１３

Ｎ－｛４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

粗４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびフェニルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１５．４

【０１６７】

実施例１４

Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．１３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）中溶液に、フェニル　イソシアネート（０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。１４時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＧｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９５．２

【０１６８】

実施例１５ａ

Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミドの調製：

［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸（０．１３ｍｍｏｌ）の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４ｍＬ）中溶液に、１，１’－カルボニルジイミダゾール（０．１５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、次いで、エタノールアミン（０．１９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をさらに３時間攪拌し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、回収された出発物質および白色固体として標記化合物を得た（９％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９６．４

【０１６９】

実施例１５ｂ

Ｎ－｛４－［１－［２－（４－モルホリニル）－２－ｏｘｏエチル］－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

モルホリンで実施例１５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２２．４

【０１７０】

実施例１６ａ
Ｎ－［３－（メチルオキシ）フェニル］－２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミドの調製：
［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸（０．１６６ｍｍｏｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（０．２４９ｍｍｏｌ）、４－ジメチルアミノピリジン（０．２４９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．２ｍＬ）の溶液に、室温でｍ－アニシジン（０．４１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、真空中で濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で処理し、飽和水性重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（２６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５５８．４

【０１７１】
実施例１６ｂ
Ｎ－エチル－２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミドの調製：
エチルアミンで実施例１５ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た（４０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８０．２

【０１７２】
実施例１７
２－［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］アセトアミドの調製：
［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸（０．１６６ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（３．３ｍＬ）中冷却（０℃）溶液に、トリエチルアミン（０．２５ｍｍｏｌ）およびエチルクロロギ酸塩（０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で３０分後、水酸化アンモニウム（５０ｕＬ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌した。真空中で濃縮し、次いで、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付し、白色固体として標記化合物を得た（１３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５２．４

【０１７３】
実施例１８
Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（テトラヒドロ－２－フラニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
密封管中のＮ－｛４－［４－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２－フラニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア（０．１４７ｍｍｏｌ）、１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１６２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）、飽和水性重炭酸ナトリウム（０．４４ｍＬ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．００７ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１８時間撹拌した。溶液を室温に冷却し、セライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノール（５ｍＬ）および６．０Ｎ水性水酸化ナトリウム（１ｍＬ）で溶解し、７０℃で６時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水（１０ｍＬ）で溶解し、酢酸エチル（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合した有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、白色固体として標記化合物を得た（１１％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７９．４

【０１７４】
実施例１９
Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア（０．０５９ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．０５９ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．００３ｍｍｏｌ）、飽和重炭酸ナトリウム（０．１７７ｍＬ）および無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）の混合物を、密封管中で１００℃にて４時間攪拌し、室温に冷却した。セライトの一部に通して濾過し、真空中で濃縮し、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（３５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７７．２
【０１７５】
実施例２０
Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシエチル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（２－｛［（１，１－ジメチルエチル）（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアで実施例１９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３９．４
【０１７６】
実施例２１
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアで実施例１９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２３．２
【０１７７】
実施例２２
Ｎ－｛４－［１－（１，１－ジメチルエチル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（１，１－ジメチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアで実施例１９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５１．４
【０１７８】
実施例２３
Ｎ－｛４－［１－（１，１－ジメチルエチル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの代わりに４－［１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて、中間体３１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５１．２
【０１７９】
実施例２４

Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［１－（２－プロペン－１－イル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体３１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３５．４

【０１８０】

実施例２５

Ｎ－｛４－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

３－［３－（４－ニトロフェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－プロパノールで実施例１９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５３．２

【０１８１】

実施例２６

Ｎ－｛４－［１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［１－（２－プロペン－１－イル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア（０．１８ｍｍｏｌ）の５：１　アセトン：水（１．２ｍＬ）中溶液に、Ｎ－メチルモルホリン　Ｎ－オキシド（０．２７６ｍｍｏｌ）、次いで、四酸化オスミウムのｔ－ブタノール中２．５％溶液（９３．５ｍｇ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間攪拌した。反応物を飽和水性硫酸ナトリウム（１ｍＬ）でクエンチし、（酢酸エチルで洗浄しながら）セライトの一部に通して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＧｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（１４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６９．２

【０１８２】

実施例２７ａ

Ｎ－フェニル－Ｎ’－｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］アニリンで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１１．２

【０１８３】

実施例２７ｂ

Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］アニリンおよびエチルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６３．２

【０１８４】

実施例２８

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］アニリンおよびテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６３．２

【０１８５】

実施例２９

Ｎ－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

Ｎ－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２６．２

【０１８６】

実施例３０

Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－イル］フェニル｝ウレアの調製：

Ｎ－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７８．２

【０１８７】

実施例３１

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－チアゾール－４－イル］フェニル｝ウレアの調製：

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）フェニル］ウレアで中間体２１の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７８．２

【０１８８】

実施例３２

Ｎ－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－オキサゾール－４－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

Ｎ－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の方法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１０．０

【０１８９】

実施例３３

Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－オキサゾール－４－イル］フェニル｝ウレアの調製：

Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）フェニル］ウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６２．２

【０１９０】

実施例３４

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－｛４－［２－メチル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１，３－オキサゾール－４－イル］フェニル｝ウレアの調製：

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）フェニル］ウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６２．２

【０１９１】

実施例３５

Ｎ－｛４－［４－（６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１

－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
｛４－［４－（６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝アミンで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５７．２
【０１９２】
実施例３６
Ｎ－｛４－［４－（６－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］＋：５５６．４
【０１９３】
実施例３７
４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドの調製：
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドで実施例１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５７９．６
【０１９４】
実施例３８
４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドの調製：
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９２．４
【０１９５】
実施例３９
４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（メチルチオ）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドの調製：
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（メチルチオ）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５４０．４
【０１９６】
実施例４０
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（４－モルホリニル）エチル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（４－モルホリニル）エチル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６５．４
【０１９７】

実施例４１
Ｎ－（４－｛４－［２－（｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－（４－｛４－［２－（｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２３．４
【０１９８】
実施例４２
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（メチルスルホニル）エチル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（メチルスルホニル）エチル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５８．４
【０１９９】
実施例４３
Ｎ－［４－（４－｛２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－（４－｛４－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８０．４
【０２００】
実施例４４
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（２－｛［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－｛［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９６．４
【０２０１】
実施例４５
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［３－（４－メチル－１－ピペラジニル）プロピル］アミノ｝メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアの調製：
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［３－（４－メチル－１－ピペラジニル）プロピル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５９２．４
【０２０２】
実施例４６ａ
Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－（２－チエニル）アセトアミドの調製：
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－

ピラゾール－３－イル］アニリンおよび塩化チオフェン－２－アセチルで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２８．４

【０２０３】

実施例４６ｂ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝シクロヘキサンカルボキシアミドの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよび塩化シクロヘキサンカルボニル実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１４．４

【０２０４】

実施例４６ｃ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝シクロペンタンカルボキシアミドの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよび塩化シクロペンタンカルボニルで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４００．４

【０２０５】

実施例４６ｄ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－フェニルアセトアミドの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよび塩化フェニルアセチルで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２２．２

【０２０６】

実施例４６ｅ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ベンズアミドの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよび塩化ベンゾイルで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４０８．２

【０２０７】

実施例４６ｆ

Ｎ－（３－クロロフェニル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよび３－クロロフェニルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５７．２

【０２０８】

実施例４６ｇ

Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびシクロヘキシルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２９．２

【０２０９】

実施例４６ｈ

Ｎ－シクロペンチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびシクロペンチルイソシアネートで実施例４７ａに

記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１５．２

【０２１０】

実施例４６ｉ

Ｎ－エチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびエチルイソシアネート実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７５．２

【０２１１】

実施例４６ｊ

Ｎ－（１，１－ジメチルエチル）－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびｔｅｒｔ－ブチルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４０３．２

【０２１２】

実施例４６ｋ

Ｎ－｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－（フェニルメチル）ウレアの調製：

４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリンおよびベンジルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３７．２

【０２１３】

実施例４７

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、ｐ－ニトロフェニルクロロギ酸塩（１．１ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間攪拌した後、２．０Ｍジメチルアミンのテトラヒドロフラン中溶液（１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温でさらに１時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残存残渣を水性水酸化ナトリウムで磨砕し、濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥した。逆相ＨＰＬＣに付して精製し、灰白色固体として標記化合物を得た（４６％）。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５０８．４

【０２１４】

実施例４８

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中攪拌溶液に、フェニルイソシアネート（０．４１ｍｍｏｌ）および２滴のＥｔ$_{3}$Ｎを加えた。反応物を室温で１時間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。残留固体を、（１：１）ジエチルエーテル：石油エーテルで磨砕し、濾過し、真空下で乾燥した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、灰白色固体として標記化合物を得た（４４％）。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５６．４

【０２１５】

実施例４９

４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

室温で２日間攪拌しながらエチルイソシアネートで実施例４８に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０８．４

【０２１６】

実施例５０

４－［３－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５０．４

【０２１７】

実施例５１

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５９８．６

【０２１８】

実施例５２

４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよびエチルイソシアネートを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５０．６

【０２１９】

実施例５３

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．３０ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中攪拌溶液に、水性６．０Ｎ水酸化ナトリウム（０．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を７０℃で８時間攪拌し、室温に冷却した。濁った懸濁液を、冷水（２５ｍＬ）で希釈し、濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥し、白色固体として標記生成物を得た（６６％）。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５６．４

【０２２０】

実施例５４

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラ

ゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５５６．４

【０２２１】

実施例５５

４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル　－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例５３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５０８．４

【０２２２】

実施例５６

４－［３－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５０８．４

【０２２３】

実施例５７

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５５６．４

【０２２４】

実施例５８

４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよびエチルイソシアネートを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５０８．４

【０２２５】

実施例５９

４－［３－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５５０．４

【０２２６】

実施例６０

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５９８．４

【０２２７】

実施例６１

４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよびエチルイソシアネートを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５０．４

【０２２８】

実施例６２

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（エトキシカルボニル）－１－エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（エトキシカルボニル）－１－エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２３．４

【０２２９】

実施例６３

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－カルボキシ－１－エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（エトキシカルボニル）－１－エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中撹拌溶液に、水性１Ｎ水酸化ナトリウム（１ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌し、水性１Ｎ塩酸（１ｍＬ）で中和し、真空下で濃縮した。残留残渣を、冷水で磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥し、白色固体として標記化合物を得た（８５％）。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９５．４

【０２３０】

実施例６４

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－｛２－［Ｎ’（Ｎ－メチルピペラジニル）カルボニル］－１－エチル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－カルボキシ－１－エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１２ｍｍｏｌ）に、Ｎ－メチルピペラジン（０．１３ｍｍｏｌ）および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌し、蒸発乾固した。逆相ＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣに付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（２５％）。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５７７．４

【０２３１】

実施例６５

Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンおよびエチルイソシアネートで実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３４．４

【０２３２】

実施例６６

Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３４．４

【０２３３】

実施例６７

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

４－（１－エチル－４－｛２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて中間体１２４、次いで、実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６１７．４

【０２３４】

実施例６８

Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

４－（１－エチル－４－｛２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５６９．６

【０２３５】

実施例６９

Ｎ－［４－（４－｛２－［１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア（０．２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）中溶液に、ＥＤＣ（０．３９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．３９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．３８ｍｍｏｌ）、次いで、Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン（０．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物を酢酸エチルに注ぎ、飽和重炭酸ナトリウム（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を蒸発させ、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５８９．４

【０２３６】

実施例７０
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルで実施例４７および実施例１１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５６．４
【０２３７】
実施例７１ａ
Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２，２－ジメチルプロパンアミドの調製：
［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン（０．１０４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５ｍＬ）中溶液を、トリエチルアミン（０．３ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０１ｍｍｏｌ）および塩化ピバリル（０．１５ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で３時間攪拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で溶解し、水（２ｘ５ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣をＧｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、白色粉末として標記生成物を得た（８２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５６３．２
【０２３８】
実施例７１ｂ
Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２－メチルプロパンアミドの調製：
塩化ジメチルアセチルで実施例７１ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４９．２
【０２３９】
実施例７２
Ｎ^{1}－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチルグリシンアミドの調製：
［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン（０．１０４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中溶液を、ジイソプロピルエチルアミン（０．４ｍｍｏｌ）、次いで、ペンタフルオロフェニル－Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン酸塩（０．１０４ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を１８時間攪拌し、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣ上で直接精製し、黄色固体として標記生成物を得た（５７％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５６４．２
【０２４０】
実施例７３ａ
Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：
［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン（０．２０４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液を、トリエチルアミン（０．８ｍｍｏｌ）およびイソプロペニルクロロギ酸塩（０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を３時間攪拌し、次いで、ピロリジン（２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１８時

間５０℃で加熱した。反応物を真空中で濃縮し、塩化メチレン（２０ｍＬ）で再溶解し、水（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。塩化メチレンを蒸発させ、粗生成物を得、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣを用いて精製し、標記生成物を得た（３７％）。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７６．２

【０２４１】

実施例７３ｂ

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピペリジンカルボキシアミドの調製：

ピペリジンで実施例７３ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た（３３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５９０．２

【０２４２】

実施例７３ｃ

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－モルホリンカルボキシアミドの調製：

モルホリンで実施例７３ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た（３３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５９２．２

【０２４３】

実施例７３ｄ

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－メチル－１－ピペラジンカルボキシアミドの調製：

１－メチルピペラジンで実施例７３ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た（３４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０５．２

【０２４４】

実施例７３ｅ

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－チオモルホリンカルボキシアミドの調製：

チオモルホリンで実施例７３ａに記載の製法にしたがって、標記生成物を得た（３２％）。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０８．２．

【０２４５】

実施例７４ａ

Ｎ－（４－｛４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンスルホンアミドの調製：

Ｎ－｛４－［４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミドで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４４．４

【０２４６】

実施例７４ｂ

Ｎ－（３－｛４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンスルホンアミドの調製：

Ｎ－｛３－［４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミドで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４４．４

【０２４７】
実施例７４ｃ
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（４－モルホリニル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－［３－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３６．４
【０２４８】
実施例７４ｄ
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３６．４
【０２４９】
実施例７４ｅ
Ｎ’－［４－（４－｛２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
Ｎ’－（４－｛４－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９４．４
【０２５０】
実施例７４ｆ
Ｎ’－［４－（４－｛２－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
Ｎ’－（４－｛４－［２－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９４．４
【０２５１】
実施例７４ｇ
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［６－（４－モルホリニル）－３－ピリジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－［６－（４－モルホリニル）－３－ピリジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３７．４
【０２５２】
実施例７５
４－［３－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルアミノフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６６．４

【０２５３】

実施例７６

４－［３－（４－Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの調製：

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３４．４

【０２５４】

実施例７７

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンアミンおよびＮ’－［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００、次いで、中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９４．６

【０２５５】

実施例７８

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンアミンおよびＮ’－｛４－［４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００、次いで、中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５２２．６

【０２５６】

実施例７９

Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：

ピロリジンおよび［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンを用いて実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５２０．２

【０２５７】

実施例８０

Ｎ－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：

ピロリジンおよび［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエ

チル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンを用いて実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５４７．４

【０２５８】

実施例８１

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－４－チオモルホリンカルボキシアミド１，１－ジオキシドの調製：

５℃に冷却した４－（１－エチル－４－｛２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン（０．２５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン（４ｍｍｏｌ）およびイソプロペニルクロロギ酸塩（０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。チオモルホリン１，１－ジオキシド（２．５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を３日間５０℃で加熱した。粗反応物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、標記生成物を得た（３０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６４０．０。

【０２５９】

実施例８２

Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、灰白色固体として標記化合物を得た（１６６ｍｇ、６６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５８２．７

【０２６０】

実施例８３

Ｎ－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－エチルウレアの調製：

［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンおよびエチルイソシアネートを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３４．５

【０２６１】

実施例８４

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２－メチルプロパンアミド：

４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて実施例９５に記載のように調製し、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３３．０．

【０２６２】

実施例８５

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

１００℃でエタノール中Ｎ’－（４－｛４－［２－（２－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを

用いて実施例１１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０７．４

【０２６３】

実施例８６

Ｎ’－（４－｛４－［２－（２－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ’－（４－｛４－［２－（２－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４９．４

【０２６４】

実施例８７

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアおよびピロリジンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５２０．４。

【０２６５】

実施例８８

Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアおよび２－（エチルアミノ）エタノールを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３８．４

【０２６６】

実施例８９

Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛４－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：

［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３６．４

【０２６７】

実施例９０

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアおよびピロリジンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０６．４

【０２６８】

実施例９１

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２０．６

【０２６９】

実施例９２

Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛４－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１－（フェニルスルホニル）－２－｛４－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４８．４。

【０２７０】

実施例９３

Ｎ－｛４－［４－（２－｛５－［（ジメチルアミノ）メチル］－２－メチルフェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレアの調製：

［（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－４－メチルフェニル）メチル］ジメチルアミンを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７０．４

【０２７１】

実施例９４

Ｎ’－（４－｛４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

１，１－ジメチルエチル｛２－［３－（４－アミノフェニル）－４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメートを用いて実施例４７に記載の製法に従い、次いで、３０分間CH_2Cl_2中５０％ＴＦＡ（２０ｍＬ）で処理することによりＢｏｃ脱保護した。濃縮し、ＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣに付して残渣を精製し、黄色固体として標記化合物を得た（４９％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３７．４。

【０２７２】

実施例９５

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２－メチルプロパンアミドの調製：

４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン（２８０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の乾CH_2Cl_2（６ｍＬ）中の濁ったオレンジ色混合物に、ＴＥＡ（２５３ｕＬ、１．８２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および塩化２－メチルプロパノイル（７７ｕＬ、０．７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１５分間攪拌し、水でクエンチし、CH_2Cl_2およびブラインで希釈した。水層をCH_2Cl_2で、次いで、CH_2Cl_2中１％ＭｅＯＨで抽出し、合した抽出液を（

Na_2SO_4）乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＧｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有するＭｅＣＮ／H_2O）に付して精製した。透明画分を、水性ＮａＨCO_3で中和し、３回分のCH_2Cl_2、次いで、CH_2Cl_2中１％ＭｅＯＨで抽出し、（Na_2SO_4）乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色固体として１３９ｍｇ（４３％）の標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３３．４。

【０２７３】

実施例９６

Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア：

４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン（３５０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の乾ＴＨＦ（８ｍＬ）中の濁った混合物に、４－ニトロフェニルクロロギ酸塩（１６８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を加えた。得られたスラリーを室温で４５分間攪拌し、ジエチルアミン（０．３２ｍＬ、３．０３ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、反応物を減圧下で濃縮し、１Ｎ　ＮａＯＨおよびＥｔＯＡｃで希釈した。水層を３回分のＥｔＯＡｃで、次いで、ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨで抽出し、合した抽出液を（Na_2SO_4）乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をＧｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを有するＭｅＣＮ／H_2O）に付して精製し、ビス－ＴＦＡ塩（黄色固体）として１５９ｍｇ（３２％）の標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５６２．４

【０２７４】

実施例９７

Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－フルオロ－４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

［４－（１－エチル－４－｛２－［３－フルオロ－４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８０．６

【０２７５】

実施例９８

Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－フルオロ－３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

［４－（１－エチル－４－｛２－［４－フルオロ－３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８０．６

【０２７６】

実施例９９

Ｎ－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－２－メチルプロパンアミドの調製：

２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールを用いて実施例９５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０６．６

【０２７７】

実施例１００
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタノールを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８１．４
【０２７８】
実施例１０１
Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－２，２－ジメチルプロパンアミドの調製：
塩化トリメチルアセチルを用いて実施例９５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５４７．４
【０２７９】
実施例１０２
Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：
２－［（｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝メチル）（エチル）アミノ］エタノールおよびＴＨＦ中２Ｍジメチルアミンで実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５２．４
【０２８０】
実施例１０３
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレアの調製：
２－［（｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝メチル）（エチル）アミノ］エタノールおよびジエチルアミンで実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５８０．４
【０２８１】
実施例１０４
Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：
２－［（｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝メチル）（エチル）アミノ］エタノールおよびピロリジンで実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５７８．４
【０２８２】
実施例１０５
Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛３－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア（２１０ｍｇ、０．４２ｍＭｏｌ）のCH_2Cl_2（１

５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＥｔ$_3$Ｎ（１２０ｕＬ、０．８６ｍｍｏｌ）および塩化メタンスルホニル（４０ｕＬ、０．５２ｍｍｏｌ）を加えた。３時間撹拌した後、ピロリジン（２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温に加温し、１８時間撹拌し、真空下で濃縮乾固した。ＧｉｌｓｏｎＨＰＬＣに付して精製し、淡黄色固体として標記化合物を得た（２５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５４８．４。

【０２８３】

実施例１０６

Ｎ－［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：

［４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンおよびピロリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５６０．４。

【０２８４】

実施例１０７

Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

２－［［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］（エチル）アミノ］エタノールを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５６６．４

【０２８５】

実施例１０８

Ｎ－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：

２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールおよびピロリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０５．６

【０２８６】

実施例１０９

Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレアの調製：

２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６０７．６

【０２８７】

実施例１１０

Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７９．６

【０２８８】
実施例１１１
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレア：
２－［［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］（エチル）アミノ］エタノールおよびＮ，Ｎ－ジエチルアミンを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９４．６
【０２８９】
実施例１１２
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ウレアの調製：
２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６３５．６。
【０２９０】
実施例１１３
Ｎ’－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：
ジメチルアミンおよび２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ｛Ｍ＋Ｈ］＋：６０７．７
【０２９１】
実施例１１４
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－［４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：
４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて実施例９６の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５７６．４
【０２９２】
実施例１１５
Ｎ－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：
３０分間攪拌しながらＮ－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミドを用いて中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６４．３
【０２９３】

実施例１１６
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレア：
２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールおよびジエチルアミンで実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５１．４
【０２９４】
実施例１１７
Ｎ，Ｎ－ジエチル－Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレアの調製：
２－［［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］（エチル）アミノ］エタノールを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５６６．４。
【０２９５】
実施例１１８
Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレア：
４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４８．４
【０２９６】
実施例１１９
２－メチル－Ｎ－［４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］プロパンアミド：
４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンを用いて実施例９５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５４７．４
【０２９７】
実施例１２０
Ｎ－｛４－［４－［２－（４－｛［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］メチル｝フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－１－ピロリジンカルボキシアミドの調製：
２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールおよびピロリジンを用いて、実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６３３．７
【０２９８】
実施例１２１
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（２－ヒドロキシエチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

２－（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）エタノールを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９５．４

【０２９９】

実施例１２２

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドを用いて中間体１０２、次いで、実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７９．０

【０３００】

実施例１２３

Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（２－｛３－［（メチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアおよび２Ｍジメチルアミンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９４．０。

【０３０１】

実施例１２４

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレアの調製：

［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５５０．４

【０３０２】

実施例１２５

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジエチルウレア：

［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンを用いて実施例９６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５２２．３

【０３０３】

実施例１２６

Ｎ’－（４－｛４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

１，１－ジメチルエチル｛２－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメート（１．０５ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）に、CH_2Cl_2中２５％ＴＦＡ（２５ｍＬ）を加えた。反応物を室温で１時間攪拌し、真空下で蒸発乾固した。（１：１）

Et_2O／石油エーテルで磨砕し、濾過し、真空下で乾燥し、黄色固体として標記化合物を得た（１．３９ｇ、９５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３７．３

【０３０４】

実施例１２７

Ｎ’－（４－｛４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

１，１－ジメチルエチル［２－（３－（４－アミノフェニル）－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］メチルカルバメートを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１０．３

【０３０５】

実施例１２８

Ｎ－｛２－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝－Ｎ－メチルアセトアミドの調製：

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中Ｎ’－（４－｛４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア・３ＴＦＡ（３００ｍｇ、０．３４ｍＭｏｌ）に、水性１Ｎ　ＮａＯＨおよびAc_2O（４０ｕＬ、０．４２ｍＭｏｌ）を室温で攪拌しながら加えた。３０分間攪拌した後、反応物を水で希釈し、水性１Ｎ　ＮａＯＨ（０．４ｍＬ）で塩基性化し、（９：１）$CHCl_3$／ｉＰｒＯＨで抽出し、（Na_2SO_4）乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。（１：１）Et_2Oおよび石油エーテルで磨砕し、濾過し、真空下で乾燥し、灰白色固体として標記化合物を得た（１７７ｍｇ、９０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５７９．７。

【０３０６】

実施例１２９

Ｎ’－｛４－［１－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中Ｎ’－（４－｛４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－［２－（メチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア．３ＴＦＡ（３００ｍｇ、０．３４ｍＭｏｌ）に、水性１Ｎ　ＮａＯＨ（１．１ｍＬ、１．１ｍＭｏｌ）、水中３７重量％CH_2O（５０ｕＬ、０．６７ｍＭｏｌ）および２０％$Pd(OH)_2$／Ｃ（パールマン触媒）（約１０ｍｇ）を室温で攪拌しながら加えた。H_2のバルーンを取り付け、反応物を室温で３日間攪拌した。反応物を真空下で蒸発乾固し、（９：１）$CHCl_3$／ｉＰｒＯＨ（１５ｍＬ）中で溶解し、過剰のメチルイサト酸無水物ポリスチレン樹脂（約５００ｍｇ、＞１．８ｍＭｏｌ／ｇ）で処理した。室温で４時間攪拌した後、反応物を濾過し、（９：１）$CHCl_3$／ｉＰｒＯＨで洗浄し、濾液を真空下で濃縮乾固した。Ｇｉｌｓｏｎ　ＨＰＬＣに付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（５６．６ｍｇ、３０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５１．６

【０３０７】

実施例１３０

Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ヒドロキシ－４－ピペリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシ－１－ピペリジ

ンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６０．２

【０３０８】

実施例１３１

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－（４－｛１－（１－メチルエチル）－４－［２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）ウレアの調製：

４－｛１－（１－メチルエチル）－４－［２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アニリンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６６．２

【０３０９】

実施例１３２

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

４－（５－｛４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－２－ピリミジニル）－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．０８８３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍｌ）中溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を加え、得られた溶液を室温で４時間攪拌した。濃縮し、逆相ＨＰＬＣに付して精製し、黄色固体として標記化合物を得た（４３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５２３．２

【０３１０】

実施例１３３

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］ウレアの調製：

［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３７．２

【０３１１】

実施例１３４

Ｎ’－｛４－［１－［２－ジメチルアミノ）エチル］－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの調製：

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛３－（４－ニトロフェニル）－４－［１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エタンアミンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、次いで、実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１８．２

【０３１２】

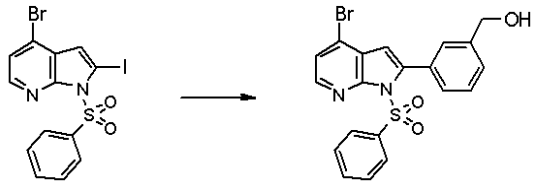
実施例１３５

Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアの別法の調製

実施例４７の化合物はまた、以下のように調製された：

ａ）｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノール

【化２３】



耐高圧瓶（約１Ｌ）中に、４－ブロモ－２－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１０ｇのＣｉＶｅｎｔｉから報告された純度９０％ロット、１９．４ｍＭｏｌ）、３－（ヒドロキシメチル）ベンゼンボロン酸（３．３ｇ、２１．７ｍＭｏｌ）、ジオキサン（２００ｍＬ）、水性飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５０ｍＬ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．０ｇ、０．８６ｍＭｏｌ）を加えた。反応物をＮ$_2$で浄化し、キャップし、１１０℃で１８時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶解し、Ｈ$_2$Ｏ、ブラインで洗浄し、（Ｍｇ$_2$ＳＯ$_4$）乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。

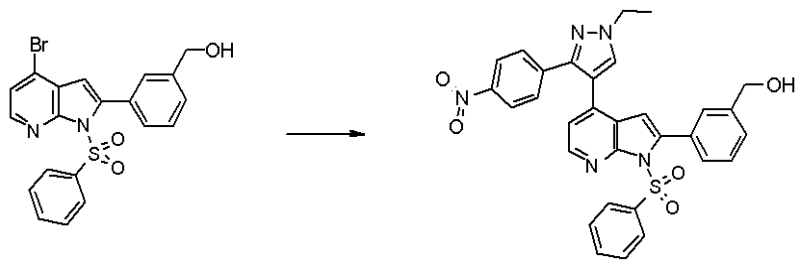
【０３１３】

上記反応を、４－ブロモ－２－ヨード－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１５ｇのＣｉＶｅｎｔｉから報告された純度９０％ロット、２９．１ｍＭｏｌ）および３－（ヒドロキシメチル）ベンゼンボロン酸（最初に４．０ｇ、２６．３ｍＭｏｌ、次いで、２回目に３．７ｇ、２４．３ｍＭｏｌ）で２回以上繰り返した。両反応において、ジオキサン（３００ｍＬ）、水性飽和ＮａＨＣＯ$_3$（７５ｍＬ）、および（１．０ｇ、０．８６ｍＭｏｌ）のＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$を用いた。ビス結合副生成物の量は、２６％～１５％に減少し、各反応において（ＬＣＭＳによって）それぞれ１３％減少した。（総量４０ｇの４－ブロモ－２－ヨード－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンから生じる、ＣｉＶｅｎｔｉからの純度９０％ロット＝３６ｇ、７７．７ｍＭｏｌ）全ての３種の反応生成物を合し、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（１０～１５％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（２２．７７ｇ、６６％）：ＭＳ（ＥＳ）　ｍ／ｅ　４４３．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　８．２７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．８５－７．９１（ｍ，２Ｈ）、７．７０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．５９（ａｐｐ．ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、７．４４－７．５０（ｍ，３Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、５．３５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３１４】

ｂ）｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノール

【化２４】



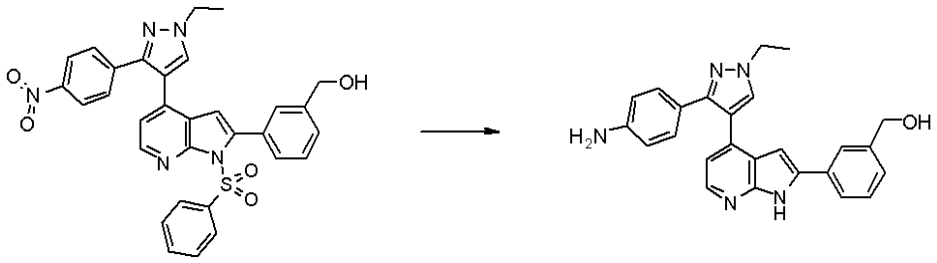
耐高圧瓶（約１Ｌ）中に、｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノール（２２．７５ｇ、５１．３ｍＭｏｌ）、１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２１．０

ｇの純度約８５ロット％、５２．０ｍＭｏｌ、中間体５）、ジオキサン（４００ｍＬ）、水性飽和$NaHCO_3$（１２０ｍＬ）、および$Pd(PPh_3)_4$（１．５ｇ、１．３ｍＭｏｌ）を加えた。反応物をN_2で浄化し、キャップし、１１０℃で１６時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶解し、H_2O、ブラインで洗浄し、（Mg_2SO_4）乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（２０～３０％ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2）に付して精製し、黄色固体として標記化合物を得た（２６．９０ｇ、９０％）：ＭＳ（ＥＳ）　ｍ／ｅ　５８０．４（Ｍ＋Ｈ）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　８．３４（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．１５（ａｐｐ．ｄ，２Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．７４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６１（ａｐｐ．ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．５４（ａｐｐ．ｄ，２Ｈ）、７．３９－７．４３（ｍ，２Ｈ）、７．３２－７．３６（ｍ，２Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）、５．３１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．５７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ）、４．２６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．４７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３１５】

ｃ）（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタノール

【化２５】



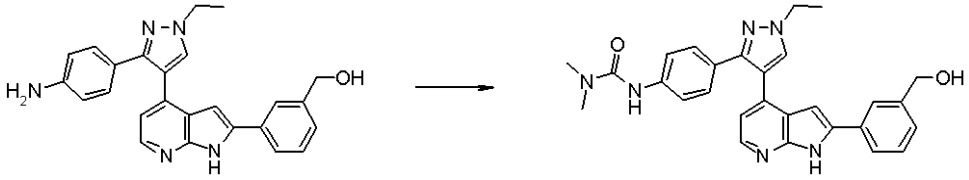
ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）中｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノール（２６．９０ｇ、４６．４ｍＭｏｌ）に、２０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（パールマン触媒）（約３．０ｇ）を加えた。H_2の２つのバルーンを取り付け、反応物を室温で１８時間攪拌した。（反応混合物のＬＣＭＳは、３１％の所望のアニリン（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５５０．３、５０％のヒドロキシルアミン中間体（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６６．２ならびに２０％の出発物質およびニトロソ中間体（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８０．４および５６４．１を示した）。さらに３．０ｇのパールマン触媒を加え、反応物をさらに３０時間H_2下で攪拌した。（＜３％の部分的に還元された中間体残留物で反応が終了に進んだことをＬＣＭＳは示した。同一反応が、室温で一晩Ｐａｒｒ反応器にて５０ｐｓｉ　H_2下で遅れて完了に進むことを示した）。反応物をセライト（登録商標）の一部に通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空下で濃縮した。残留残渣をＭｅＯＨ（３００ｍＬ）で溶解し、水性６Ｎ　ＮａＯＨ（２５ｍＬ、１５０ｍＭｏｌ）で処理した。反応物を攪拌し、７０℃で８時間加熱し、室温に冷却し、真空下でほとんど乾燥まで濃縮した。スラリーを冷水で磨砕し、濾過し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（５～１５％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）（生成物がカラム上で溶解するのを遅らせる）に付して精製し、黄色固体として標記化合物を得た（１６．１９ｇ、８５％）：ＭＳ（ＥＳ）　ｍ／ｅ　４１０．４（Ｍ＋Ｈ）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．８４（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４１（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、６．８１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．８０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．４９（ｄ，Ｊ

＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、５．２７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ）、５．１４（ｓ，２Ｈ）、４．５６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）、４．２４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、１．４９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３１６】

ｄ）Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア

【化２６】

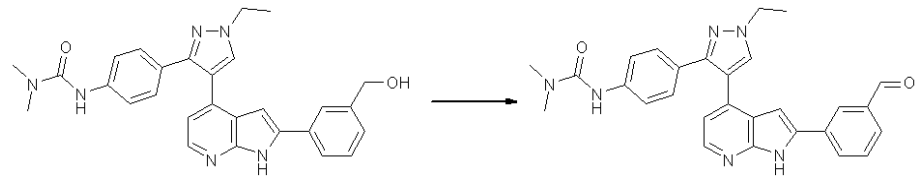


激しく攪拌した（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタノール（１６．１３ｇ、３９．４ｍＭｏｌ）のＴＨＦ（４００ｍＬ）中溶液に、ＮＭＭ（４．５ｍＬ、４０．９ｍＭｏｌ）、次いで、ｐ－ニトロフェニルクロロギ酸塩（７．９ｇ、３９．２ｍＭｏｌ）を加えた。（反応物は素早く澄んだ懸濁液になった）。室温で１時間攪拌した後、２．０Ｍジメチルアミンのテトラヒドロフラン中溶液（２００ｍＬ、４００ｍＭｏｌ）を加えた。反応物を室温でさらに１時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮乾固した。残留残渣を水性１Ｎ　ＮａＯＨ（１００ｍＬ）の冷水（２００ｍＬ）中冷却溶液で磨砕し、濾過し、冷水（１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（２～１０％ＭｅＯＨ／$CHCl_3$）に付して精製し、黄色固体として標記生成物を得た（１６．６７ｇ、ＬＣＭＳによる約１５％出発アニリンを含有する純度が８５％、７５％）：ＭＳ（ＥＳ）　ｍ／ｅ　４８１．４（Ｍ＋Ｈ）$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ　１２．１４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．３１（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．４１（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、６．７８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、５．２６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、４．２７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．９１（ｓ，６Ｈ）、１．５１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３１７】

ｅ）Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア

【化２７】



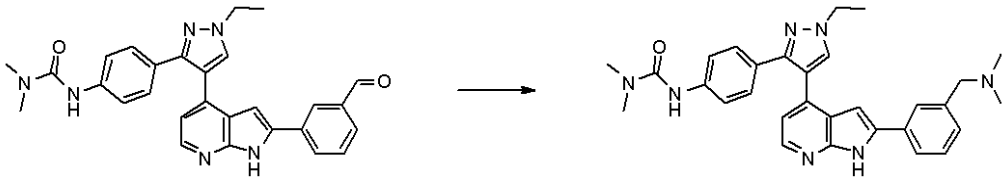
Ｎ’－［４－（１－エチル－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア（１６．６７ｇ、純度８５％、２９．５ｍＭｏｌ）の$CHCl_3$（７００ｍＬ）中攪拌溶液に、活性化MnO_2（３３ｇ、３８０ｍＭｏｌ）を加えた。反応物を攪拌し、（７０℃油浴で）６時間還流し、室温に冷却し、セライト（登録商標）の一部に通して濾過し、$CHCl_3$で洗浄し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（（１：１）ＥｔＯＡｃ／$CHCl_3$中５～１５％ＭｅＯ

H）に付して精製し、黄色固体（ＨＰＬＣによる純度が＞９５％）として標記生成物を得た（１１．４５ｇ、８１％）：ＭＳ（ＥＳ） ｍ／ｅ ４７９．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．３３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、１０．０７（ｓ，１Ｈ）、８．４４（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．６９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．８１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、４．２８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、２．９１（ｓ，６Ｈ）、１．５２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３１８】

ｆ）Ｎ’－｛４－［４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア

【化２８】



Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア（１１．４５ｇ、２３．９ｍＭｏｌ）に、２ＭジメチルアミンのＴＨＦ中溶液（２４ｍＬ、４８ｍＭｏｌ）を加えた。スラリーをＴＨＦ（１５０ｍＬ）で洗浄し、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８．６ｇ、４０．６ｍＭｏｌ）で処理した。（穏やかな気体の発生が見られ、反応物は接触してわずかに加温した）。反応物を室温で１時間攪拌し（最初は濃厚懸濁液であり、ゆっくりと均一で澄んだ懸濁液になった）、真空下で濃縮乾固した。残留残渣を水性１Ｎ Na_2CO_3（２００ｍＬ）および水性１Ｎ ＮａＯＨ（２５ｍＬ）で塩基性化し、$CHCl_3$（３００ｍＬ）で抽出し、ブラインで洗浄し、（Na_2SO_4）乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾燥した。（１：１）Et_2O／石油エーテルで磨砕し、濾過し、真空下で乾燥し、黄色固体（ＨＰＬＣによる純度が＞９５％）として標記化合物を得た（１１．２０ｇ、９２％）：ＭＳ（ＥＳ） ｍ／ｅ ５０８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ １２．１４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．７７（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ）、７．２７（ｄｄ，１Ｈ）、６．７９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．７６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．２７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、３．４３（ｓ，２Ｈ）、２．１８（ｓ，６Ｈ）、１．５１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０３１９】

例示される化合物の調製に用いられる中間体は、以下の製法によって示されるかまたは実質的に示されるように調製されうる：

【０３２０】

中間体１

５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：

１－（４－ニトロフェニル）エタノン（６０５．５ｍｍｏｌ）およびビス（メチルオキシ）メタンアミン（７２６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０００ｍＬ）中溶液を８０℃で１時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をエタノール（１０００ｍＬ）で溶解し、ヒドラジン一水和物（１８１６ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を７０

℃で２時間攪拌した後、室温に冷却し、氷水（２０００ｍＬ）に注いだ。生成物を溶液から沈殿させ、濾過し、水（４ｘ５００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、黄色粉末として標記生成物を得た（９８％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：１９０．２

【０３２１】

中間体２

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：

５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（５９５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０００ｍＬ）中溶液を、Ｎ－ブロモスクシンイミド（６５４ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を室温で３０分間攪拌し、氷水（１００ｍＬ）に注いだ。生成物を溶液から沈殿させ、濾過し、水（４ｘ５００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、灰白色粉末として標記生成物を得た（９０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２６９．２

【０３２２】

中間体３

４－ブロモ－１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（４８５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０００ｍＬ）中０℃溶液を、水素化ナトリウム（４８５ｍｍｏｌ）、次いで、ヨードエタン（５８２ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、次いで、氷水（１０００ｍＬ）に注いだ。生成物を溶液から沈殿させ、濾過によって回収し、水（４ｘ５００ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、淡褐色粉末として標記生成物を得た（９４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２９７．２

【０３２３】

中間体４

１－エチル－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：

中間体３に記載の製法にしたがって、標記生成物を淡褐色粉末として得た（６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３８．２

【０３２４】

中間体５

１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール：

４－ブロモ－１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（２７ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（３０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（８１ｍｍｏｌ）、および二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１．０８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中溶液を、密封管中にて１００℃で３時間攪拌した。反応物を室温に冷却した後、酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、シリカゲルに通して濾過し、濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、灰白色粉末として標記生成物を得た（４２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３４４．２

【０３２５】

中間体６

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（７．５ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（Ｒｅｆ．Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．５（２６），５０２３－５０２４，２００３）（６．３ｍｍｏｌ）、およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）：２Ｍ炭酸カリウム（１２ｍＬ）の１：１溶液中溶液を、密封管にて１００℃で１８時間攪拌した。室温に冷却して、生成物を溶液から沈殿させ、濾過し、乾燥し、淡黄色粉末として標記生成物を得た（８０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３３４．２

【０３２６】

中間体７
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン：
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５９ｍｍｏｌ）の氷酢酸（２５ｍＬ）中溶液を、亜鉛末（４１ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間攪拌した。次いで、反応物を濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）および飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）の１：１溶液で懸濁し、３０分間攪拌した。有機層を分離し、濾過し、ブライン（１ｘ５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（８０－１００％酢酸エチル／ヘキサン）に付して残渣を精製し、白色粉末として標記生成物を得た（８５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０４．２
【０３２７】
中間体８
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ホルムアミド：
４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン（０．４９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液を、トリエチルアミン（１．２０ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルギ酸塩（０．５４ｍｍｏｌ）で処理した。室温で１８時間攪拌した後、反応物を水（１ｍＬ）に注ぎ、（３ｘ１ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を、１Ｎ水酸化ナトリウム（３ｘ１ｍＬ）、ブライン（１ｘ１ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（０－１０％メタノール／ジクロロメタン）に付して精製し、白色粉末として標記生成物を得た（５０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３３２．２
【０３２８】
中間体９
｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝メチルアミン：
｛４－［１－エチル－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝ホルムアミド（０．１７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液を、水素化リチウムアルミニウム、９５％（０．５１ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。５０℃で１８時間攪拌した後、反応物を水（１ｍＬ）に注ぎ、（３ｘ１ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を飽和硫酸ナトリウム溶液（２ｘ１ｍＬ）、ブライン（１ｘ１ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。得られた黄色固体を、さらに精製することなく次の反応に直接用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３１８．２
【０３２９】
中間体１０
１－アセチル－５－フルオロ－４－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
マイクロ波バイアルを、４－クロロ－５－フルオロ－１－［トリス（１－メチルエチル）シリル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３．０６ｍｍｏｌ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．２００４，４５，２３１７－２３１９に記載のとおり調製した）、ヨウ化ナトリウム（４．９０ｍｍｏｌ）、塩化アセチル（６．４３ｍｍｏｌ）および乾アセトニトリル（８ｍＬ）で充填した。反応管を密封し、１５０℃で１５分間マイクロ波反応器にて加熱した。室温に冷却すると、得られた沈渣を濾過により回収し、必要最低限量の冷アセトニトリルで洗浄した。高真空下で乾燥し、黄色粉末として標記化合物を得、さらに精製することなく用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０５．２
【０３３０】
中間体１１
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－５－

フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

１－アセチル－５－フルオロ－４－ヨード－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．８２２ｍｍｏｌ）、１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．１５ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０４１ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（２．４７ｍｍｏｌ）、水（２ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）の混合物を、密封管にて１６時間１００℃に加熱した。反応混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合した抽出液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５０％酢酸エチル／ヘキサン）に付して精製し、黄色固体として標記化合物を得た（８０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５２．２

【０３３１】

中間体１２

４－［１－エチル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．６５５ｍｍｏｌ）のエタノール（３．５ｍＬ）中懸濁液に、スズ（０）粉末（３．２８ｍｍｏｌ）および６Ｎ水性塩酸（３．５ｍＬ）を加え、混合物を１時間７０℃に加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、セライトの一部に通して濾過した。濾液を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ水酸化ナトリウム（５ｍＬ）で洗浄した。水層を酢酸エチル（３ｘ１０ｍＬ）で抽出し、合した抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトの一部に通して濾過し、減圧下で濃縮し、黄色固体として標記化合物を得、さらに精製することなく用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３２２

【０３３２】

中間体１３

４－クロロ－５－メチル－１－［トリス（１－メチルエチル）シリル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－クロロ－１－［トリス（１－メチルエチル）シリル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３．２４ｍｍｏｌ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．２００４，４５，２３１７－２３１９に記載のとおり調製した）の乾テトラヒドロフラン（２２ｍＬ）中冷却－７８℃溶液に、１．４Ｍヘキサン中ｓｅｃ－ＢｕＬｉ（７．１２ｍｍｏｌ）を約５分かけて滴下した。３０分後、ヨウ化メチル（１０．５ｍｍｏｌ）を加えた。４５分後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム（２５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１００％ヘキサン）に付して精製し、白色固体として標記生成物を得た（８６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３２３．２

【０３３３】

中間体１４

１－アセチル－４－ヨード－５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－クロロ－５－メチル－１－［トリス（１－メチルエチル）シリル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０１．２

【０３３４】

中間体１５

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

１－アセチル－４－ヨード－５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３４８．２

【０３３５】
中間体１６
４－［１－エチル－４－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン：
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．５５９ｍｍｏｌ）で中間体１２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１８
【０３３６】
中間体１７
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル．
４－ブロモ－２－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルで中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１８．２
【０３３７】
中間体１８
４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル：
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸塩および１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体１１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６５５．４
【０３３８】
中間体１９
４－［４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル：
４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．４６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５ｍＬ）中溶液を、窒素で浄化し、水酸化パラジウム（ＩＩ）／炭素（３０ｍｇの２０重量％パラジウム）を加えた。反応物を水素ガスで浄化し、１気圧の水素下で激しく攪拌した。１６時間後、反応物を窒素で浄化し、（酢酸エチルで洗浄しながら）セライトの一部に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、黄色泡沫として標記化合物を得、さらに精製することなく用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２５．６
【０３３９】
中間体２０
４－［４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル．
４－［４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルで実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７４４．４

【０３４０】
中間体２１
４－｛４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル：
４－［４－［１－エチル－３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３８ｍｍｏｌ）のメタノール（３．８ｍＬ）中溶液に、６Ｎ水酸化ナトリウム（１．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５時間還流し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。固体残渣を水で懸濁し、激しく攪拌し、濾過によって回収し、オレンジ色固体として標記化合物を得、さらに精製することなく用いた（９５％）。あるいは、固体残渣をＧｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０４．４
【０３４１】
中間体２２
４－ブロモ－１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：
４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールおよび塩化ｐ－メトキシベンジルで中間体３に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８８．２
【０３４２】
中間体２３
１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール：
４－ブロモ－１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３５．４
【０３４３】
中間体２４
４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２６．２
【０３４４】
中間体２５
４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン：
４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９６．２
【０３４５】
中間体２６
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［１－｛［４－（メチルオキシ）フェニル］メチル｝－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．２２ｍ

ｍｏｌ）のトリフルオロ酢酸（０．７５ｍＬ）中溶液を、７４℃で１．５時間加熱した。反応混合物を水（４ｍＬ）で希釈し、（３ｘ５ｍＬ）酢酸エチルで抽出した。合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、黄色固体として標記生成物を得た（６４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０６．４

【０３４６】

中間体２７

４－［４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］アニリン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体１２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２７６．２

【０３４７】

中間体２８

［４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸１，１－ジメチルエチル：

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールおよびブロモ酢酸ジメチルエチルで中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８２．０

【０３４８】

中間体２９

［３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸１，１－ジメチルエチル：

［４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸１，１－ジメチルエチルで中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３０．２

【０３４９】

中間体３０

［３－（４－ニトロフェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸：

［３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸１，１－ジメチルエチルで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６４。

【０３５０】

中間体３１

［３－（４－｛［（フェニルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸：

［３－（４－ニトロフェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］酢酸（３１．０ｍｍｏｌ）、元素スズ末（５．３０ｍｍｏｌ）、６．０Ｎ水性塩酸（５．３ｍＬ）および無水エタノール（５．３ｍＬ）の不均一混合物を、７０℃で１時間攪拌した。溶液をセライトに通して濾過し、真空中で濃縮した。得られたアニリンを無水ピリジン（１０ｍＬ）で溶解し、フェニルイソシアネート（１１．１７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。真空中で濃縮した後、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（９３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５３．２

【０３５１】

中間体３２

１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

密封管中にて、４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１１．４８ｍｍｏｌ；ＷＯ０３／０００６９０Ａ１）、酢酸カリウム（３４．４３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１３．７７ｍｍｏｌ）、二塩化１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）・ジクロロメタン複合体（０．４６ｍｍｏｌ）、次いで、無水１，４－ジオキサン（１１５ｍＬ）を合した。反応混合物を４５分間１００℃で攪拌し、次いで、室温に冷却した。酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、セライトの一部に通して濾過した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（Ａｎａｌｏｇｉｘ、２０－５０％　酢酸エチル／ヘキサン）に付して精製し、白色固体として標記生成物を得た（９２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８４．０

【０３５２】

中間体３３

Ｎ－［４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア：

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体３１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５７．０

【０３５３】

中間体３４

Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（テトラヒドロ－２－フラニルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア：

０℃に冷却した、Ｎ－［４－（４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア（０．２８ｍｍｏｌ）の無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）中溶液に、１．０Ｍテトラヒドロフラン中カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１２ｍｍｏｌ）を滴下した。臭化テトラヒドロフリル（０．２８ｍｍｏｌ）の滴下前に、反応混合物を冷却してさらに１５分間攪拌した。反応混合物を室温で１８時間攪拌し、次いで、飽和水性塩化アンモニウム（１ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ５ｍＬ）で抽出した。合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、標記化合物を得た（５３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４１．４

【０３５４】

中間体３５

４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体３２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ：［Ｍ－（CH_3）$_2$ＣＣ（CH_3）$_2$＋２Ｈ］＋：３０２．２；Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）　δ　１１．６３（ｓ，１Ｈ）、８．２（ｄ，１Ｈ）、７．５（ｄ，１Ｈ）、７．２７（ｄ，１Ｈ）、６．６６（ｄ，１Ｈ）、１．３２（ｓ，１２Ｈ）

【０３５５】

中間体３６

Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア：

トリフルオロメタンスルホン酸２，２，２－トリフルオロエチルエステルで中間体３４に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３９．２

【０３５６】

中間体３７

Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（２－｛［（１，１－ジメチルエチル）（ジメチル）シリル］オキシ｝エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア：

（２－ブロモエトキシ）－ｔ－ブチルジメチルシランで中間体３４に記載の製法にした

がって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１５．４
【０３５７】
中間体３８
Ｎ－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア：
４－ブロモ－１－エチル－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体３１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８５．３、３８７．２
【０３５８】
中間体３９
１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：
ｔ－ブチルヒドラジン塩酸塩で中間体１に記載の製法にしたがって、主異性体として標記化合物を得た（８０％）。ＥＳＭＳ（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$＋２Ｈ）：１９０．０；ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ　８．３２（ｄ，２Ｈ）、７．７（ｄ，２Ｈ）、７．４８（ｄ，１Ｈ）、６．２５（ｄ，１Ｈ）、１．４２（ｓ，９Ｈ）
【０３５９】
中間体４０
１－（１，１－ジメチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
ｔ－ブチルヒドラジン塩酸塩で中間体１に記載の製法にしたがって、副異性体として標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$＋２Ｈ）：１９０．０；Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ　８．２０（ｄ，２Ｈ）、７．８６（ｄ，２Ｈ）、７．７（ｄ，１Ｈ）、６．５５（ｄ，１Ｈ）、１．２５（ｓ，９Ｈ）
【０３６０】
中間体４１
４－ブロモ－１－（１，１－ジメチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：
１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$＋２Ｈ］：＋：２６８．０、２７０．０；Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ　８．３５（ｄ，２Ｈ）、８．２（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，２Ｈ）、１．４（ｓ，９Ｈ）
【０３６１】
中間体４２
Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（１，１－ジメチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ’－フェニルウレア：
４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体３１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１５．４
【０３６２】
中間体４３
４－ブロモ－１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：
１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$＋２Ｈ］：＋：２６８．０、２７０．０、Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ　８．３８（ｄ，２Ｈ）、７．７（ｍ，３Ｈ）、１．４（ｓ，９Ｈ）
【０３６３】
中間体４４
１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール：
４－ブロモ－１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－

ピラゾールで中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ－Ｃ（ＣＨ３）３＋Ｈ］＋：３１５．２　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ８．２８（ｄ，２Ｈ）、７．６５（ｍ，３Ｈ）、１．４２（ｓ，９Ｈ）、１．０５（ｓ，１２Ｈ）

【０３６４】

中間体４５

４－［１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに１－（１，１－ジメチルエチル）－５－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６２．２

【０３６５】

中間体４６

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール：

臭化アリルを用いて中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０８．２

【０３６６】

中間体４７

３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール：

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５６．２

【０３６７】

中間体４８

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４６．２

【０３６８】

中間体４９

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾールおよび（１－フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８６．２

【０３６９】

中間体５０

３－｛３－（４－ニトロフェニル）－４－［１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－１－プロパノール：

０℃に冷却した、０．５Ｍ　９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナンのテトラヒドロフラン（６．１６ｍＬ）中溶液に、４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－プロペ

ン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２．０６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１４ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を、４．５時間不活性雰囲気下で室温にて攪拌し、次いで、０℃に再度冷却し、次いで、水（１．７ｍＬ）でクエンチした。０℃で攪拌した１５分後、６Ｎ水性水酸化ナトリウム（１．２４ｍＬ）を、次いで、３０％水性過酸化水素（０．８６５ｍＬ）を滴下した。反応混合物を０℃で１．５時間攪拌し、６Ｎ水性塩酸で中和し、真空中で濃縮した。水（１０ｍＬ）を残渣に加え、溶液を酢酸エチル（３ｘ１５ｍＬ）で抽出した。合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、標記化合物を得た（８４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５０４．２

【０３７０】

中間体５１

３－［３－（４－ニトロフェニル）－４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－１－プロパノール：

３－｛３－（４－ニトロフェニル）－４－［１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－１－プロパノールで中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６４．２

【０３７１】

中間体５３

４－（３－ブロモ－２－チエニル）－１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび２，５－ジブロモチオフェンで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３４．２

【０３７２】

中間体５４

１，１－ジメチルエチル　｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝カルバメート：

４－（３－ブロモ－２－チエニル）－１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５．３ｍｍｏｌ）の４０ｍＬの１，２－ジメトキシエタン中溶液に、４－（Ｎ－Ｂｏｃ－アミノ）フェニルボロン酸（１３．８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１７ｍｍｏｌ）、水（１６ｍＬ）および水酸化バリウム（２１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で３６時間加熱した。１，２－ジメトキシエタンを蒸発させ、残渣を酢酸エチルで溶解し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（０－５０％酢酸エチル／ヘキサン）に付して精製し、標記化合物を得た（４０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９２．２

【０３７３】

中間体５５

４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］アニリン：

１，１－ジメチルエチル　｛４－［２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－３－チエニル］フェニル｝で中間体２１、次いで、実施例１１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２９２．２。

【０３７４】

中間体５６

２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール：

３－ブロモ－（４－ニトロフェニル）－エタノン（２．５ｍｍｏｌ）およびチオアセトアミド（３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中溶液を、６５℃で

６時間加熱した。酢酸エチル（４０ｍＬ）を加え、溶液を水（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄した。生成物を、エーテルから結晶化によって精製し、標記生成物を得た（８０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２２１．２

【０３７５】

中間体５７

５－ブロモ－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール：

臭素（６ｍｍｏｌ）を、２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール（５ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２０ｍＬ）中溶液に滴下し、溶液を４時間還流した。溶媒を蒸発させ、生成物をエーテルから結晶化によって精製し、標記化合物を得た（６０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３００．２

【０３７６】

中間体５８

４－［２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］－１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

５－ブロモ－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾールおよび［（４－メチルフェニル）スルホニル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９１．２

【０３７７】

中間体５９

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）アニリン：

４－［２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－チアゾール－５－イル］－１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６１．２

【０３７８】

中間体６０

Ｎ－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア：

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）アニリンで実施例１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５８１．２

【０３７９】

中間体６１

Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）フェニル］ウレア：

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）アニリンおよびエチルイソシアネートで実施例１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３２．２

【０３８０】

中間体６２

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）フェニル］ウレア：

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－チアゾール－４－イル）アニリンおよび

テトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンで実施例５ａの製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３２．２

【０３８１】

中間体６３

５－ブロモ－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール：

４－ニトロフェニルアセトフェノン（商業上入手可能）で文献：Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ２００３，３３（９），１６１１－１４；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９７７，４２（８），１４７６；Ｓｙｎｌｅｔｔ ２００１，１０，１５６３；Ｏｒｇａｎｉｃ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００３，５（１６），２９１１－１４に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２８４

【０３８２】

中間体６４

４－［２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール－５－イル］－１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

５－ブロモ－２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾールおよび［（４－メチルフェニル）スルホニル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４７６．２

【０３８３】

中間体６５

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）アニリン：

４－［２－メチル－４－（４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール－５－イル］－１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体７に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４５．２

【０３８４】

中間体６６

Ｎ－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレア：

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）アニリンで中間体３１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６４．０

【０３８５】

中間体６７

Ｎ－エチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）フェニル］ウレア．

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）アニリンおよびエチルイソシアネートで中間体３１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５１６．２

【０３８６】

中間体６８

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）フェニル］ウレア：

４－（２－メチル－５－｛１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－１Ｈ－ピロロ

［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１，３－オキサゾール－４－イル）アニリンおよび塩化ジメチルカルバモイルで中間体３１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５１６．２

【０３８７】

中間体６９

４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン　７－オキシド：

室温で窒素下にて、４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２５ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（４００ｍＬ）中溶液に、ｍ－クロロ過安息香酸（４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２．５時間攪拌した。得られた沈渣を濾過し、冷エーテル（５０ｍＬ）で洗浄し、灰白色固体として標記化合物を得た（８７％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２１３．２

【０３８８】

中間体７０

４－ブロモ－６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

５０℃で、４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン　７－オキシド（２７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５７ｍＬ）中懸濁液に、窒素下、塩化メタンスルホニル（６７．５ｍｍｏｌ）を加えた。添加が終了すると、反応物を７５℃で１時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水（６０ｍＬ）でクエンチした。次いで、それを５℃に冷却し、６Ｎ水酸化ナトリウム溶液を加え、ｐＨを７に上げた。氷浴を取り除き、得られたスラリーを室温で３時間攪拌した。沈渣を濾過し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥し、白色固体として標記生成物を得た（８９％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２３１．０

【０３８９】

中間体７１

６－クロロ－４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３６８．２

【０３９０】

中間体７２

｛４－［４－（６－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝アミン：

６－クロロ－４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３３８．４

【０３９１】

中間体７３

［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン：

４－ブロモ－１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２６６．０

【０３９２】

中間体７４

［（４－｛４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミン：

６－クロロ－４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアミノメチルフ

ェニル－４－ボロン酸ピナコールエステルを用いて中間体６に記載の製法にしたがって、黄色固体として標記化合物を得た（３７％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６７．２

【０３９３】

中間体７５

［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミン：

［（４－｛４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－６－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミンで中間体１３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３７．４

【０３９４】

中間体７６

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸：

４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸エチルおよび１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールで中間体６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３７８．２

【０３９５】

中間体７７

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸および４－（２－アミノエチル）－モルホリンを用いて実施例１５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９０．４

【０３９６】

中間体７８

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－モルホリニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドで中間体１２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６０．４

【０３９７】

中間体７９

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸（０．３３１ｍｍｏｌ）、２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－エチルアミン（０．９９３ｍｍｏｌ）、およびＮ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．３９７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中溶液を、窒素下、室温で１７時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して精製し、固体として標記化合物を得た（２０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５０３．４

【０３９８】

中間体８０
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド：
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドで中間体１２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７３．４
【０３９９】
中間体８１
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（メチルチオ）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド：
２－（メチルチオ）エチルアミンで中間体７９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５１．２
【０４００】
中間体８２
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（メチルチオ）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミド：
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－Ｎ－［２－（メチルチオ）エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシアミドで中間体１２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２１．２
【０４０１】
中間体８３
４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルバルデヒド：
ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中２．５Ｍ、３．５６ｍｍｏｌ）を、窒素下、－７８℃でジイソプロピルアミン（３．５６ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中溶液に滴下した。反応物を－７８℃で３０分間攪拌し、次いで、４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２．９７ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液をシリンジで滴下した。得られた反応物を－７８℃で２時間攪拌し、次いで、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１１．８８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１ｍＬ）中溶液をシリンジで滴下した。反応物を－７８℃で２時間攪拌し、次いで、飽和水性塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（２ｘ２０ｍＬ）で抽出し、合した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（Ａｎａｌｏｇｉｘ　ＩＦ２８０、７０－１００％CH_2Cl_2／ヘキサン）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（６６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６５．０
【０４０２】
中間体８４
１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルバルデヒド：
４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルバルデヒドで中間体３２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３３０．２
【０４０３】
中間体８５

Ｎ－（４－｛４－［２－ホルミル－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

Ｎ－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ’－フェニルウレアおよび１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルバルデヒドで中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５９１．４

【０４０４】

中間体８６

Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（４－モルホリニル）エチル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

Ｎ－（４－｛４－［２－ホルミル－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア（０．１ｍｍｏｌ）、４－（２－アミノエチル）－モルホリン（０．２ｍｍｏｌ）、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）および酢酸（０．２５ｍＬ）中溶液を、窒素下、室温で３０分間攪拌した。反応物を、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３ｘ５ｍＬ）で抽出した。合した有機層を、ブライン（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、粗生成物として標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７０５．６

【０４０５】

中間体８７

Ｎ－（４－｛４－［２－（｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

（２－アミノエチル）ジメチルアミンで中間体８６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６６３．４

【０４０６】

中間体８８

Ｎ－｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝－２－（メチルスルホニル）エタンアミン：

２－アミノエチルメチルスルホン塩酸塩を用いてシリカゲルクロマトグラフィー（Ａｎａｌｏｇｉｘ　ＩＦ２８０、２５－８０％酢酸エチル／ヘキサン）に付して精製し、中間体８６に記載の製法にしたがって、固体として標記生成物を得た（３４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７２．２

【０４０７】

中間体８９

Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［２－（メチルスルホニル）エチル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

Ｎ－｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝－２－（メチルスルホニル）エタンアミンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６９８．４

【０４０８】

中間体９０

｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝ジメチルアミン：

ジメチルアミン（テトラヒドロフラン中２Ｍ溶液）を用いてシリカゲルクロマトグラフィー（Ａｎａｌｏｇｉｘ　ＩＦ２８０、１０％水酸化アンモニウムを有する０－１０％メタノール／ジクロロメタン）に付して精製し、中間体８６に記載の製法にしたがって、固体として標記生成物を得た（４６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９４．０

【０４０９】

中間体９１

Ｎ－（４－｛４－［２－［（ジメチルアミノ）メチル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝ジメチルアミンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２０．６

【０４１０】

中間体９２

２－（｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝アミノ）エタノール：

エタノールアミンを用いて中間体８６に記載の製法にしたがって。固体として標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４０９．２

【０４１１】

中間体９３

Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－｛［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

２－（｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝アミノ）エタノールで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３６．４

【０４１２】

中間体９４

Ｎ－｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝－３－（４－メチル－１－ピペラジニル）－１－プロパンアミン：

１－（３－アミノプロピル）－４－メチルピペラジンを用いてシリカゲルクロマトグラフィー（Ａｎａｌｏｇｉｘ　ＩＦ２８０、１０％水酸化アンモニウムを有する０－１０％メタノール／ジクロロメタン）に付して精製し、中間体８６に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０５．４

【０４１３】

中間体９５

Ｎ－（４－｛１－エチル－４－［２－（｛［３－（４－メチル－１－ピペラジニル）プロピル］アミノ｝メチル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ’－フェニルウレア：

Ｎ－｛［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝－３－（４－メチル－１－ピペラジニル）－１－プロパンアミンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７３２．４

【０４１４】

中間体９９

４－ブロモ－２－（３－ホルミルフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［

２，３－ｂ］ピリジン：

密封耐圧管中にて、４－ブロモ－２－ヨード－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２．１ｍｍｏｌ；ＷＯ０３／０００６９０Ａ１に開示される調製法）、３－ホルミルベンゼンボロン酸（２．１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）、水性飽和重炭酸ナトリウム（５ｍＬ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を窒素で浄化し、キャップし、１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで溶解し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン中０－４％酢酸エチル）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（７７％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４１．２

【０４１５】

中間体１００

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－ホルミルフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

密封耐圧管中にて、４－ブロモ－２－（３－ホルミルフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．６ｍｍｏｌ）、３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）、水性飽和重炭酸ナトリウム（４ｍＬ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を窒素で浄化し、キャップし、１００℃で８時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで溶解し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（５－１０％酢酸エチル／塩化メチレン）に付して精製し、黄色固体として標記化合物を得た（８１％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７８．３

【０４１６】

中間体１０１

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－ホルミルフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、２Ｍジメチルアミンのテトラヒドロフラン中溶液（２．０ｍｍｏｌ）、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌し、真空下で蒸発乾固した。残渣を酢酸エチルで溶解し、ブラインで洗浄し、（硫酸ナトリウム）乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（０－５％（５％水酸化アンモニウム、メタノール）／塩化メチレン）に付して精製し、黄色固体として標記化合物を得た（８７％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０７．４

【０４１７】

中間体１０２

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．１ｍｍｏｌ）のＨＯＡｃ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、５分かけて亜鉛末（８．０ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１時間撹拌し、セライトの一部に通して濾過し、酢酸で洗浄し、真空下で蒸発乾固した。残渣をメタノール／トルエ

ンから数回再蒸発させ、過剰の酢酸を除去し、メタノール（３５ｍＬ）で溶解し、６Ｎ水酸化ナトリウム（１．５ｍＬ）で処理した。反応混合物を攪拌し、８時間７０℃で加熱した。室温に冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、冷水で磨砕し、濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥し、淡オレンジ色固体として粗生成物を得た：ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３７．２

【０４１８】

中間体１０３

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

週末にかけて攪拌しながらモルホリンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６４９．６

【０４１９】

中間体１０４

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７９．４

【０４２０】

中間体１０５

４－ブロモ－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－アセトアミドフェニルボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７０．２

【０４２１】

中間体１０６

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－２－（３－ホルミルフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの代わりに４－ブロモ－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０７．４

【０４２２】

中間体１０７

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．８ｍｍｏｌ）および炭素担体２０％水酸化パラジウム（ＩＩ）（０．１ｇ）の攪拌溶液を、室温で３日間水素のバルーンで水素化した。反応物をセライトの一部に通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で濃縮し、灰白色固体として標記生成物を得た（５２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７７．４

【０４２３】

中間体１０８

４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ

－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（４－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６９６．４
【０４２４】
中間体１０９
４－ブロモ－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
３－アセトアミドフェニルボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４７０．２
【０４２５】
中間体１１０
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－ブロモ－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０７．４
【０４２６】
中間体１１１
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０７に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７７．４
【０４２７】
中間体１１２
４－［３－（４－Ｎ－フェニルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて実施例１に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６９６．４
【０４２８】
中間体１１３
４－［３－（４－Ｎ－エチルカルバミルアミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－（３－アセトアミドフェニル）－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよびエチルイソシアネートを用いて実施例４８に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６４８．６
【０４２９】
中間体１１４
４－ブロモ－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチル］フェニルボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４７０．０

【０４３０】

中間体１１５

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６０７．６

【０４３１】

中間体１１６

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（ジメチルアミノメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４３７．４

【０４３２】

中間体１１７

４－ブロモ－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル］モルホリンを用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５１２．２

【０４３３】

中間体１１８

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６４９．２。

【０４３４】

中間体１１９

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４７９．４

【０４３５】

中間体１２０

４－ブロモ－２－［２－（エトキシカルボニル）－エチル－１－エン］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

密封耐圧管中にて、４－ブロモ－２－ヨード－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５．４ｍｍｏｌ）、アクリル酸エチル（７．６ｍｍｏｌ）、プロピオニトリル（２５ｍＬ）、ジイソプロピルアミン（８．０ｍｍｏｌ）、およびパラジウム（ＩＩ）二酸酸塩（０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を窒素で浄化し、キャップし、１００℃で１６時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物を真空下で濃縮し、酢酸エ

チルで溶解し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー（０－５％酢酸エチル／塩化メチレン）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（２２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３５．０

【０４３６】

中間体１２１

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（エトキシカルボニル）－エチル－１－エン］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－ブロモ－２－［２－（エトキシカルボニル）－エチル－１－エン］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５７２．４

【０４３７】

中間体１２２

４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（エトキシカルボニル）－１－エチル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（エトキシカルボニル）－エチル－１－エン］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．７７ｍｍｏｌ）の酢酸（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、亜鉛末（６．１ｍｍｏｌ）を加えた。１８時間攪拌した後、追加量の亜鉛末（６．１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を４０℃で２４時間攪拌した。室温に冷却した後、反応物をセライトの一部に通して濾過し、酢酸で洗浄し、真空下で蒸発乾固した。残渣を塩化メチレン（５０ｍＬ）で溶解し、水性１Ｎ炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で蒸発乾固した。中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４０４．４

【０４３８】

中間体１２３

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒド（０．５２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中溶液に、ピロリジン（２．０８ｍｍｏｌ）、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２．０８ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、反応混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（４ｘ１０ｍＬ）で抽出し、合した抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５％濃水酸化アンモニウムを有する５％メタノール／塩化メチレン）に付して精製し、金色固体として所望の化合物を得た（９３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６３３．４

【０４３９】

中間体１２４

４－（１－エチル－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．４８７ｍｍｏｌ）の氷酢酸（４ｍＬ）中溶液に、亜鉛粉末（３．４１ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、反応物を濾過し、亜鉛残渣を酢酸で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、１：１メタノール／トルエンで５回共沸し、残留酢酸を除去した。粗アニリンをメタノールで溶解し、６Ｎ　ＮａＯＨ（１．４６ｍｍｏｌ）で処理し、７０℃に加熱した。５時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を冷水で懸濁し

、激しく攪拌した。沈渣を濾過によって回収し、高真空下で一定重量に乾燥し、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６３．４

【０４４０】

中間体１２５

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［１－（４－モルホリニルカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロ－４－ピリジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－１（２Ｈ）－ピリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３８ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１ｍＬ）中溶液を、ジオキサン中４Ｎ塩酸（１ｍＬ）で処理し、室温で１時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、塩化メチレンから１回蒸発させた。得られた残渣を、ピリジン（５ｍＬ）中で懸濁し、塩化４－モルホリンカルボニル（３．００ｍｍｏｌ）で処理し、４８時間攪拌した。反応物を濃縮し、Ｇｉｌｓｏｎ逆相ＨＰＬＣに付して残渣を精製し、標記化合物を得た（５５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６６８．４

【０４４１】

中間体１２６

Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリンおよびテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンで実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３３７．２

【０４４２】

中間体１２７

Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミド：

（４－メチルスルホニルアミノフェニル）ボロン酸で中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５０６．２

【０４４３】

中間体１２８

Ｎ－｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミド：

Ｎ－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－フェニル］メタンスルホンアミドで中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５０６．２

【０４４４】

中間体１２９

４－ブロモ－２－［３－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

３－（モルホリノ）フェニルボロン酸で中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９８．４

【０４４５】

中間体１３０

４－ブロモ－２－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－（モルホリノ）フェニルボロン酸で中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９８．４

【０４４６】

中間体１３１

｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝ジメチルアミン：

３－（ジメチルアミノ）フェニルボロン酸で中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５６．２

【０４４７】

中間体１３２

｛４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝ジメチルアミン：

４－（ジメチルアミノ）フェニルボロン酸で中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５６．２

【０４４８】

中間体１３３

４－ブロモ－２－［６－（４－モルホリニル）－３－ピリジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリジニル］モルホリンで中間体９９に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４９９．２

【０４４９】

中間体１３４

Ｎ－｛４－［４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミド：

Ｎ－｛４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミドで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体１００に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６８４．６

【０４５０】

中間体１３５

Ｎ－｛３－［４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミド：

Ｎ－｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンスルホンアミドで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体１００に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６８４．４

【０４５１】

中間体１３６

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－［３－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

４－ブロモ－２－［３－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６７６．４

【０４５２】

中間体１３７

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（

フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

４－ブロモ－２－［４－（４－モルホリニル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６７６．４

【０４５３】

中間体１３８

Ｎ’－（４－｛４－［２－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝ジメチルアミンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３４．６

【０４５４】

中間体１３９

Ｎ’－（４－｛４－［２－［４－（ジメチルアミノ）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

｛４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝ジメチルアミンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアで中間体１００に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３４．６

【０４５５】

中間体１４０

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－［６－（４－モルホリニル）－３－ピリジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

４－ブロモ－２－［６－（４－モルホリニル）－３－ピリジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記生成物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６７７．４

【０４５６】

中間体１４１

３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール：

密封管中にて、３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－ブロモ－１Ｈ－ピラゾール（１１．１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１３．８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３５．６ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．５ｍｍｏｌ）、およびジオキサン（６０ｍＬ）を加えた。反応物を窒素で浄化し、キャップし、攪拌し、８時間１００℃に加熱した。室温に冷却した後、反応物を真空下で蒸発乾固し、酢酸エチルで溶解し、濾過し、不溶性物質を除去し、真空下で濃縮した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（７５％酢酸エチル、ｎ－ヘキサン）に付して精製し、灰白色固体として標記化合物を得た（４５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５９．２

【０４５７】
中間体１４２
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－ブロモ－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体１００の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６６５．２
【０４５８】
中間体１４３
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－　１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（Ｎ－モルホリニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４９５．４
【０４５９】
中間体１４４
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－ピロリジニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
ピロリジンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６３３．６
【０４６０】
中間体１４５
４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－ピロリジニルメチル）フェニル］－　１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：
４－［３－（４－ニトロフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－（Ｎ－ピロリジニルメチル）フェニル］－１－フェニルスルホニル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］を用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６３．４
【０４６１】
中間体１４６
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンアミン：
（｛４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メチル）ジメチルアミンを用いて中間体３２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１８．４；［Ｍ－（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＣ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$＋３Ｈ］：４３６．２
【０４６２】
中間体１４７
４－ブロモ－１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：
ヨウ化メチルを用いて中間体３に記載の製法にしたがって、淡黄色個体として標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２８２．０
【０４６３】

中間体１４８
［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン：
４－ブロモ－１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２５２．０
【０４６４】
中間体１４９
Ｎ’－［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：
［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンおよびテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンを用いて実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３２３．２
【０４６５】
中間体１５０
４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール：
ヨウ化イソプロピルを用いて中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３１０。
【０４６６】
中間体１５１
｛４－［４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝アミン：
４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２８０．２
【０４６７】
中間体１５２
Ｎ’－｛４－［４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：
｛４－［４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝アミンおよびテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミンを用いて実施例５ａに記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５１．２
【０４６８】
中間体１５３
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－｛４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンアミン：
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンアミンおよび４－ブロモ－１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体１００および中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５３．２。
【０４６９】
中間体１５４
［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミン：
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－｛４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンアミンを用いて中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳ

ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２３．４
【０４７０】
中間体１５５
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－｛４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンアミン：
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－｛４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタンアミンおよび４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体１００および中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８１．４
【０４７１】
中間体１５６
［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］ジメチルアミン：
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－（４－｛４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタンアミンを用いて中間体７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４５１．４。
【０４７２】
中間体１５７
１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
４－ブロモ－１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋］$^{+}$：３２９．４
【０４７３】
中間体１５８
１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
４－ブロモ－１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ］$^{+}$：３５７．２．
【０４７４】
中間体１５９
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒド
（４－ホルミルフェニル）ボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋］：４４１．２．
【０４７５】
中間体１６０
４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒド
１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールおよび４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒドを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：
【０４７６】
中間体　１６１

４－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒド

４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒドおよび１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６４．２。

【０４７７】

中間体１６２

４－［４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒド

４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒドおよび１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体１００の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９２．４。

【０４７８】

中間体１６３

２－（エチル｛［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝アミノ）エタノール：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルバルデヒドおよび２－（エチルアミノ）エタノールを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、黄色固体として標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６５１．４。

【０４７９】

中間体１６４

２－［（｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝メチル）（エチル）アミノ］エタノール：

２－（エチル｛［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］メチル｝アミノ）エタノールを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８１．２。

【０４８０】

中間体１６５

２－［４－（｛４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メチル）－１－ピペラジニル］エタノール：

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルバルデヒドおよび２－（１－ピペラジニル）エタノールを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：６９２．４。

【０４８１】

中間体１６６

２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノール：

２－［４－（｛４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾ

ール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メチル）－１－ピペラジニル］エタノールで中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋：５２２．４。

【０４８２】

中間体１６７

４－｛１－エチル－４－［２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アニリン；

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－（４－モルホリニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４７９．０

【０４８３】

中間体１６８

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドおよびピロリジンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６３３．０。

【０４８４】

中間体１６９

４－（１－エチル－４－｛２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－［３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６３．０

【０４８５】

中間体１７０

４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

４－［４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドおよびピロリジンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６４７．６。

【０４８６】

中間体１７１

４－（１－（１－メチルエチル）－４－｛２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン

４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－［４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４７７．３。

【０４８７】

中間体１７２

３－ブロモ－４－メチルベンズアルデヒド

３－ブロモ－４－メチルベンジルアルコール（４．４３ｇ、２２ｍＭｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、ＭｎＯ$_2$（１５ｇ、１７２ｍＭｏｌ）を加えた。反応物を撹拌し、（７０℃油浴で）１８時間還流し、室温に冷却し、セライト（登録商標）に通して濾過し、ＣＨＣｌ$_3$で洗浄し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ、ヘキサン）に付して精製し、標記生成物を得た（３．０ｇ、６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ　９．９８（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）、７．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、２．５０（ｓ，３Ｈ）。

【０４８８】

中間体１７３

４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド

３－ブロモ－４－メチルベンズアルデヒドを用いて中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２４６．４。

【０４８９】

中間体１７４

３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－メチルベンズアルデヒド

４－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアルデヒド　および３－ホルミル－６－メチル－フェニルボロン酸ピナコラートエステルを用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５５．０。

【０４９０】

中間体１７５

３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－メチルベンズアルデヒド

３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－メチルベンズアルデヒドを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９２．４。

【０４９１】

中間体１７６

（｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－メチルフェニル｝メチル）ジメチルアミン

３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－メチルベンズアルデヒドを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６２１．６。

【０４９２】

中間体１７７

［（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－４－メチルフェニル）メチル］ジメチルアミン

（｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－メチルフェニル｝メチル）ジメチルアミンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５１．４。

【０４９３】

中間体１７８
１，１－ジメチルエチル　（２－｛４－ブロモ－３－［（１Ｅ，２Ｚ）－１－エチリデン－４－ニトロ－２，４－ペンタジエン－１－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エチル）メチルカルバメート
臭化２－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）エチルを用いて中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２５．２。
【０４９４】
中間体１７９
１，１－ジメチルエチル　｛２－［３－［（１Ｅ，２Ｚ）－１－エチリデン－４－ニトロ－２，４－ペンタジエン－１－イル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメート
１，１－ジメチルエチル　（２－｛４－ブロモ－３－［（１Ｅ，２Ｚ）－１－エチリデン－４－ニトロ－２，４－ペンタジエン－１－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エチル）メチルカルバメートを用いて中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４７２．２。
【０４９５】
中間体１８０
１，１－ジメチルエチル　｛２－［４－［２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメート
１，１－ジメチルエチル　｛２－［３－［（１Ｅ，２Ｚ）－１－エチリデン－４－ニトロ－２，４－ペンタジエン－１－イル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメートおよび（｛４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メチル）ジメチルアミンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：７３６．４。
【０４９６】
中間体１８１
１，１－ジメチルエチル　（２－｛３－（４－アミノフェニル）－４－［２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エチル）メチルカルバメート
１，１－ジメチルエチル　｛２－［４－［２－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメートを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６６．６。
【０４９７】
中間体１８２
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒド
（３－フルオロ－４－ホルミルフェニル）ボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５９．２。
【０４９８】
中間体１８３
４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２

－フルオロベンズアルデヒド
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒドを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９６．２。
【０４９９】
中間体１８４
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－フルオロ－４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
４－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒドおよびピロリジンを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６５１．４。
【０５００】
中間体１８５
４－（１－エチル－４－｛２－［３－フルオロ－４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［３－フルオロ－４－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４８１．４。
【０５０１】
中間体１８６
５－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒド
（４－フルオロ－３－ホルミルフェニル）ボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５９．２。
【０５０２】
中間体１８７
５－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒド
５－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒドを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９６．２。
【０５０３】
中間体１８８
４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－フルオロ－３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
５－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオロベンズアルデヒドを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６５１．４。
【０５０４】
中間体１８９
［４－（１－エチル－４－｛２－［４－フルオロ－３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン

４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［４－フルオロ－３－（１－ピロリジニルメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ　［Ｍ＋Ｈ］＋：４８１．４。

【０５０５】

中間体１９０

｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノール

［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］ボロン酸を用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４４３．２。

【０５０６】

中間体１９１

｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノール

｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノールを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５８０．４。

【０５０７】

中間体１９２

（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メタノール

｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノールを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１０．４。

【０５０８】

中間体１９３

２－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタノール

２－（３－ブロモフェニル）エタノールを用いて中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２４９．４。

【０５０９】

中間体１９４

２－｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝エタノール

２－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エタノール用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４５７．２。

【０５１０】

中間体１９５

２－｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝エタノール

２－｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝エタノールを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５９４．４。

【０５１１】

中間体１９６

２－（３－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－

イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）エタノール
２－｛３－［４－［１－エチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝エタノールを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４２４．２。
【０５１２】
中間体１９７
１，１－ジメチルエチル　｛２－［４－［２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメート
｛３－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メタノールおよび１，１－ジメチルエチル　｛２－［３－［（１Ｅ，２Ｚ）－１－エチリデン－４－ニトロ－２，４－ペンタジエン－１－イル］－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメートを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：７０９．２。
【０５１３】
中間体１９８
１，１－ジメチルエチル　［２－（３－（４－アミノフェニル）－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］メチルカルバメート
１，１－ジメチルエチル　｛２－［４－［２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメートを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３９．５。
【０５１４】
中間体１９９
１，１－ジメチルエチル　（２－｛３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エチル）メチルカルバメート
１，１－ジメチルエチル　［２－（３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－｛２－［３－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エチル］メチルカルバメートの$CHCl_3$（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、活性化MnO_2（２．５ｇ、２８．７ｍＭｏｌ）を加えた。反応物を撹拌し、（７０℃油浴で）８時間還流し、室温に冷却し、セライト（登録商標）の一部に通して濾過し、$CHCl_3$で洗浄し、真空下で蒸発乾固した。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー（（１：１）ＥｔＯＡｃ／$CHCl_3$中５～１０％ＭｅＯＨに付して精製し、淡黄色固体として標記化合物を得た（０．９４ｇ、７７％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６０８．６。
【０５１５】
中間体２００
１，１－ジメチルエチル　｛２－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－（２－｛３－［（ジメチルアミノ）メチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エチル｝メチルカルバメート
１，１－ジメチルエチル　（２－｛３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－４－［２－（３－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エチル）メチルカルバメートを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋

：６３７．５。
【０５１６】
中間体２０１
４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒド
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドおよびジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）を用いて中間体５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］：４８８．４。
【０５１７】
中間体２０２
Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドおよびＮ’－［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体６、次いで、中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４６５．４。
【０５１８】
中間体２０３
４－ブロモ－１－（メチルスルホニル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
塩化メタンスルホニルを用いて中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３４７．８／３４５．８。
【０５１９】
中間体　２０４
Ｎ’－｛４－［４－ブロモ－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
４－ブロモ－１－（メチルスルホニル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾールを用いて中間体７に記載の製法、次いで、ジメチルアミンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ］＋：３８７．２。
【０５２０】
中間体２０５
Ｎ’－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア
４－［１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドおよびＮ’－｛４－［４－ブロモ－１－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体６、ついで、中間体２１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３８０．２。
【０５２１】
中間体２０６
２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノールの調製
４－｛４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝ベンズアルデヒド

および２－（１－ピペラジニル）エタノールを用いて中間体１０１、次いで、中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５３６．４。

【０５２２】

中間体２０７

２－アセチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン：

７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（Ｅｎｎｏｖａ　ＭｅｄＣｈｅｍ　Ｇｒｏｕｐ，Ｉｎｃ）を用いて中間体３２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０１．４。

【０５２３】

中間体２０８

２－アセチル－７－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン：

２－アセチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５１０．２。

【０５２４】

中間体２０９

Ｎ’－（４－｛４－［２－（２－アセチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

２－アセチル－７－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、４．５時間攪拌しながらＮ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６８８．６。

【０５２５】

中間体２１０

７－ブロモ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン：

７－ブロモ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩およびヨードメタンを用いて中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２２６．０。

【０５２６】

中間体２１１

２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン：

７－ブロモ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを用いて中間体３２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７３．４。

【０５２７】

中間体２１２

７－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン：

２－メチル－７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４８２．２。

【０５２８】

中間体２１３

Ｎ’－（４－｛１－エチル－４－［２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－７－イソキノリニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

７－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンで中間体３２に記載の製法に従う。該粗生成物を用い、４．５時間攪拌しながらＮ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６６０．６。

【０５２９】

中間体２１４

１－［２－（４－ブロモフェニル）エチル］ピロリジン：

４－ブロモフェネチルアルコール（２．５４ｍｍｏｌ）および塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．７４ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５ｍＬ）中溶液に、窒素下、室温でシリンジにてトリエチルアミン（２．７４ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を室温で１６時間攪拌した。白色沈殿を形成した。１Ｎ　ＨＣｌ溶液（５ｍＬ）を懸濁液に加え、反応液は透明になった。層を分離し、有機層を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液（５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、白色固体を得た。該粗生成物に、窒素下にてピロリジン（１ｍＬ）を加え、反応物を５０℃で９０分間攪拌した。反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）で溶解し、引き続き水（２０ｍＬ）および飽和水性重炭酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（２０－１００％酢酸エチル／ヘキサン）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（８０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２５４．２。

【０５３０】

中間体２１５

１－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エチル｝ピロリジン：

１－［２－（４－ブロモフェニル）エチル］ピロリジンを用いて中間体３２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０１．４。

【０５３１】

中間体２１６

４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－２－｛４－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン：

１－｛２－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］エチル｝ピロリジンを用いて中間体９９に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１０．２。

【０５３２】

中間体２１７

Ｎ’－｛４－［１－エチル－４－（１－（フェニルスルホニル）－２－｛４－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル］フェニル｝－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレア：

４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－２－｛４－［２－（１－ピロリジニル）エチル］フェニル｝－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体３２に記載の製法に従い、次いで、４．５時間攪拌しながらＮ’－［４－（４－ブロモ－１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルウレアを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６８８．６。

【０５３３】

中間体２１８

２－［４－（｛４－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メチル）－１－ピペラジニル］エタノール：

４－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドおよび２－（１－ピペラジニル）エタノールを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６７８．４。

【０５３４】

中間体２１９

２－｛４－［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］－１－ピペラジニル｝エタノール：

２－［４－（｛４－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル｝メチル）－１－ピペラジニル］エタノールを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５０８．４。

【０５３５】

中間体２２０

Ｎ－［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピロリジンカルボキシアミド：

［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミンおよびピロリジンを用いて実施例４７に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４９．２。

【０５３６】

中間体２２１

Ｎ－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミド：

４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒドを用いて中間体３２に記載の製法に従い、次いで、Ｎ－［４－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１－ピロリジンカルボキシアミドで中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６３１．４。

【０５３７】

中間体２２２

Ｎ－（４－｛４－［２－（４－｛［エチル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］メチル｝フェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミド：

Ｎ－（４－｛４－［２－（４－ホルミルフェニル）－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）－１－ピロリジンカルボキシアミドおよび（ジクロロメタンの代わりに）ジクロロエタン中２－（エチルアミノ）エタノールを用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７０４．６。

【０５３８】

中間体２２３

２－［エチル（｛４－［４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］フェニル｝メチル）アミノ］エタノール：

４－［４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾ

ール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］ベンズアルデヒドおよび２－（エチルアミノ）エタノール（１８．８ｍｍｏｌ）を用いて中間体１０１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：６６５．４。

【０５３９】

中間体２２４

２－［［（４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝フェニル）メチル］（エチル）アミノ］エタノール：

２－［エチル（｛４－［４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－２－イル］フェニル｝メチル）アミノ］エタノールを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４９５．４。

【０５４０】

中間体２２５

４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

４－ブロモ－２－ヨード－１－（フェニルスルホニル）－２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．４４ｍｍｏｌ）、３－ピリジニルボロン酸（０．３５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）：飽和炭酸ナトリウム（１ｍＬ）の４：１溶液中溶液を、密封管中にて１００℃で１８時間攪拌した。真空中で濃縮した後。残渣を、酢酸エチル（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）の間に分配した。有機層をブライン（１ｘ５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（０－２０％酢酸エチル／ジクロロメタン）に付して精製し、黄色油として標記化合物を得た（５０％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：４１４．８。

【０５４１】

中間体２２６

４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）］－１－（フェニルスルホニル）－２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

１－イソプロピル３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールおよび４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－２－ピリジン－３－イル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：５６５．２。

【０５４２】

中間体２２７

４－｛１－（１－メチルエチル）－４－［２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝アニリン

４－［１－（１－メチルエチル）－３－（４－ニトロフェニル）］－１－（フェニルスルホニル）－２－（３－ピリジニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３９５．１。

【０５４３】

中間体２２８

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エタンアミン

３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（２．４ｍｍｏｌ）および２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン塩酸塩を用いて中間体３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：２６１．２。

【０５４４】
中間体２２９
２－［４－ブロモ－（３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－［３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］エタンアミン（１．９ｍｍｏｌ）および臭素（２．９ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１０ｍＬ）中溶液を、室温で２時間撹拌した。真空中で濃縮した後、残渣を、酢酸エチル（５ｍＬ）および重炭酸ナトリウム（５ｍＬ）：チオ硫酸ナトリウム（５ｍＬ）の１：１溶液の間に分配した。有機層をブライン（１ｘ５ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。ヘキサンで磨砕し、濾過し、標記化合物を得た（８９％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３３９．０／３４１．０。
【０５４５】
中間体２３０
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－｛３－（４－ニトロフェニル）－４－［１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝エタンアミン
１－（フェニルスルホニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび２－［４－ブロモ－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミンを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５１７．２。
【０５４６】
中間体２３１
４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル：
－７５℃に冷却した、イソプロピルアミン（５．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、５．５ｍｍｏｌ）を滴下した。－７８℃で２０分間撹拌した後、４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液を滴下した。得られたオレンジ色溶液を－７８℃で２時間撹拌し、次いで、１，１－ジメチルエチル－４－オキソ－１－ピペリジンカルボン酸塩（６．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）中溶液を滴下した。－７８℃でさらに１．５時間撹拌した後、反応混合物を室温に加温し、飽和NH_4Cl（ａｑ）でクエンチした。ＥｔＯＡｃ（３　）で抽出し、ブラインで洗浄し、（Na_2SO_4）乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、粗物質を得、フラッシュクロマトグラフィー（１２０ｇSiO_2、$CHCl_3$中０５％ＥｔＯＡｃ）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（８５％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：５３６．０。
【０５４７】
中間体２３２
４－ヒドロキシ－４－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル：
１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールおよび４－［４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを用いて中間体１００に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６５９．２。
【０５４８】
中間体２３３
４－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－４－ヒドロキシ－１－ピペリジン

カルボン酸１，１－ジメチルエチル：
４－ヒドロキシ－４－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－１－ピペリジンカルボン酸１，１－ジメチルエチルを用いて中間体１０２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４８９．２。
【０５４９】
中間体２３４
４－（５－ブロモ－２－ピリミジニル）－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル
５－ブロモ－２－クロロピリミジン（５．１７ｍｍｏｌ）および１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（１１．４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）中混合物を、２時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物を水（１００ｍｌ）および酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈した。有機層を分離し、（$MgSO_4$）乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、残渣を得、シリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲル、$CHCl_3$／ＥｔＯＡｃ）に付して精製し、白色固体として標記化合物を得た（５８％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ－Ｂｏｃ］$^{+}$：２４５．０／２４３．０。
【０５５０】
中間体２３５
４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリミジニル］－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル
４－（５－ブロモ－２－ピリミジニル）－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（３．００ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３．３０ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（９．００ｍｍｏｌ）の混合物を１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）で希釈し、１０分間アルゴンで脱気した。ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．１５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物をアルゴン下にて一晩９５℃で加熱した。冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）で希釈すると、混合物を１０分間超音波で分解した。シリカの一部に通して濾過し、真空中で濃縮し、固体残渣を得、４０ｇシリカゲル（$CHCl_3$／ＥｔＯＡｃ　ｗ／０．１％ＭｅＯＨ）上で精製した。ジエチルエーテル／ヘキサンから再結晶し、白色針状晶として標記生成物を得た（４４％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９１．２
【０５５１】
中間体　２３６
５－ブロモ－２－（４－メチル－１－ピペラジニル）ピリミジン
５－ブロモ－２－クロロピリミジンおよびＮ－メチルピペラジンを用いて中間体２３４に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２５７．０／２５９．０。
【０５５２】
中間体２３７
２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン
５－ブロモ－２－（４－メチル－１－ピペラジニル）ピリミジンを用いて中間体２３５に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０５．２。
【０５５３】
中間体２３８
４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－２－（ｔｒｉメチルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミン（３．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９ｍｌ）中溶液を、窒素雰囲気下にて－７８℃に冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、３．３ｍｍｏｌ）の溶液を３分かけて滴下した。撹拌の３０分後、４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９ｍｌ）中溶

液を９分かけて滴下した。－７８℃で攪拌したさらに２時間後、クロロトリメチルシラン（３．１ｍｍｏｌ）を１分かけて滴下した。－７８℃で攪拌した１時間後、反応物を飽和NH_4Cl（ａｑ）（１０ｍｌ）でクエンチし、室温に加温し、水およびＥｔＯＡｃの間に分配した。水層をＥｔＯＡｃでさらに抽出し、有機層を合し、ブラインで洗浄し、（$MgSO_4$）乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（等張$CHCl_3$）に付して精製し、白色固体として標記生成物を得た（８２％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１０．８。

【０５５４】

中間体２３９

４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－（ｔｒｉメチルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

４－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－２－（トリメチルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３７ｍｍｏｌ）および１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３００ｍｌ）および飽和$NaHCO_3$（ａｑ）（１００ｍｌ）中混合物を、N_2で１０分間脱気し、その後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１．８５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１０５℃で一晩加熱した。次いで、反応物を濃縮し、$CHCl_3$（２００ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（２００ｍｌ）で希釈し、１０分間超音波で分解し、セライト５４５に通して濾過し、濃縮し、赤色油を得、４００ｇシリカゲル（$CHCl_3$／ＥｔＯＡｃ　ｗ／０．１％ＭｅＯＨ）上で精製し、淡黄色泡沫として標記生成物を得た（３６％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５３２．０。

【０５５５】

中間体２４０

２－ヨード－４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

１０℃で、ＩＣｌ（CH_2Cl_2中１Ｍ、４３．３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２５０ｍｌ）中溶液に、４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－２－（トリメチルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（８．６７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４６ｍｌ）中溶液を加え、次いで、－１０℃で５分間攪拌した。反応物を全容量を約１／３に濃縮し、次いで、ＥｔＯＡｃ（５００ｍｌ）で希釈した。溶液を、飽和$NaHCO_3$（ａｑ）（１００ｍｌ）、飽和$Na_2S_2O_3$（ａｑ）　（１００ｍｌ）、ブライン（１００ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。濾過し、真空中で濃縮し、黄褐色固体を得、熱アセトニトリル／Et_2Oで磨砕し、淡黄褐色固体として標記生成物を得た（５３％）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５８６．０．

【０５５６】

中間体２４１

４－｛５－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリミジニル｝－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル

２－ヨード－４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．３２１ｍｍｏｌ）および４－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－ピリミジニル］－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍｌ）中溶液に、飽和$NaHCO_3$（ａｑ）（０．８５ｍｌ）を加えた。１０分間アルゴンで脱気した後、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．０１６１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を９５℃で一晩加熱した。冷却すると、反応物を濃縮し、ＥｔＯＡｃおよ

びＨ$_2$Ｏの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、（ＭｇＳＯ$_4$）乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色油として標記化合物を得た（定量）。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：７２２．２。

【０５５７】

中間体２４２

１，１－ジメチルエチル　４－｛５－［４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリミジニル｝－１－ピペラジンカルボン酸塩

塩化アンモニウム（３．００ｍｍｏｌ）のＨ$_2$Ｏ（５ｍｌ）中溶液に、鉄粉（１．６６ｍｍｏｌ）、次いで、４－｛５－［４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリミジニル｝－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３３３ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍｌ）中溶液を加えた。得られた混合物を、２時間７０℃で加熱し、熱溶液をセライト５４５の一部に通して濾過し、濃縮し、黄色固体として標記生成物を得（定量）、次の工程で粗製物を用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６９２．２。

【０５５８】

中間体２４３

４－（５－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－２－ピリミジニル）－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル

４－｛５－［４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリミジニル｝－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３３３ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍｌ）中溶液に、６Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ）（１．５ｍｌ）を加えた。得られた溶液を、７０℃で４時間加熱し、真空中で濃縮し、黄色残渣をクロロホルムで溶解した。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（ａｑ）で洗浄した後、有機層を（ＭｇＳＯ$_4$）乾燥し、濾過し、濃縮し、黄色固体として標記生成物を得（９９％）、次の工程に粗製物を用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：５５２．２。

【０５５９】

中間体２４４

４－（５－｛４－［３－（４－｛［（ジメチルアミノ）カルボニル］アミノ｝フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－２－ピリミジニル）－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル

４－（５－｛４－［３－（４－アミノフェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル｝－２－ピリミジニル）－１－ピペラジンカルボン酸１，１－ジメチルエチル（０．３２６　ｍｍｏｌ）のピリジン（８ｍｌ）中溶液に、０℃でアルゴン下にて、反応温度を０℃に維持しながら３時間かけてイソプロペニルクロロギ酸塩（１．３１ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた溶液を濃縮し、逆相に付して精製した。該中間体をＴＨＦ（１０ｍｌ）およびジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、２０ｍｌ）で溶解し、加えた。５０℃で２時間加熱した後、真空中で濃縮し、黄色固体として標記生成物を得（２７％）、さらに精製することなく用いた。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：６２３．２．

【０５６０】

中間体２４５

４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

２－ヨード－４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，

２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジンを用いて中間体２４１に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６３６．０。

【０５６１】

中間体２４６

（４－｛１－メチル－４－［２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）アミン

４－［１－メチル－３－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを用いて中間体２４２に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６０６．２。

【０５６２】

中間体２４７

［４－（１－メチル－４－｛２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］アミン

（４－｛１－メチル－４－［２－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－５－ピリミジニル］－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イル｝フェニル）アミンを用いて中間体２４３に記載の製法にしたがって、標記化合物を得た。ＥＳＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６６．２。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496
Ａ６１Ｋ	*31/541*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/541
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00
			Ａ６１Ｐ	35/02

(72)発明者　ジェリー・レロイ・アダムス
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　ニコラス・ディ・アダムス
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　ジェフリー・マイケル・アクステン
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　アミタ・エム・チョーダリ
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　ダシュヤント・ダナク
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　濱嶋　俊裕
茨城県つくば市和台４３
(72)発明者　ケネス・アレン・ニューランダー
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　シンシア・エイ・パリッシュ
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　マーサ・エイ・サーポング
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　ドミンゴス・ジョッタ・シルバ
アメリカ合衆国１９４２６ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード１２５０番
(72)発明者　タン・ジュン
アメリカ合衆国２７７０９ノースカロライナ州ダーラム、ムーア・ドライブ５番

審査官　深谷　良範

(56)参考文献　特表２００３－５１９１４４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００５／０９５４００（WO，Ａ１）
国際公開第２００５／０２８４７５（WO，Ａ１）
特表２００５－５３８１１８（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５００３５３（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５３２２３４（ＪＰ，Ａ）
特表２００４－５２０３９４（ＪＰ，Ａ）

特表２００９－５１９３４０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 471/
A61K 31/
REGISTRY/CAPLUS(STN)