

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年8月17日 (17.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/085685 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 231/38 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
 A61K 31/415 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
 A61K 31/4155 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
 A61K 31/497 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
 A61P 43/00 (2006.01)

COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪
市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塚本 徹哉
 (TSUKAMOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大
 阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品
 工業株式会社内 Osaka (JP). 山本 武志 (YAMAMOTO,
 Takeshi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十
 三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会
 社内 Osaka (JP). 得能 僚資 (TOKUNOH, Ryosuke)
 [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二
 丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka
 (JP). 河本 朋広 (KAWAMOTO, Tomohiro) [JP/JP]; 〒
 5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番
 85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 大倉 政
 宏 (OKURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大
 阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工
 業株式会社内 Osaka (JP). 郡 正城 (KORI, Masakuni)
 [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁
 目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/302686

(22) 国際出願日: 2006年2月9日 (09.02.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

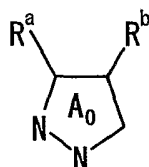
特願2005-033356 2005年2月9日 (09.02.2005) JP
 特願2005-370962
 2005年12月22日 (22.12.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田
薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL

/続葉有/

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUND

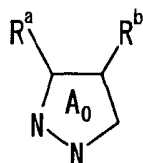
(54) 発明の名称: ピラゾール化合物

(I₀)

(57) Abstract: A pyrazole compound represented by the formula (I): (I₀) [wherein ring A₀ represents a pyra-
 zole ring optionally having one or two other substituents; R^a represents substituted carbamoyl; and R^b represents
 optionally substituted acylamino]; a salt thereof; or a prodrug of either. They are useful as a preventive/ther-
 apeutic agent for disorders or diseases to which GSK-3β relates. Also provided is a GSK-3β inhibitor con-
 taining any of these compounds.

(57) 要約:

G S K - 3 β 関連病態または疾患の予防・治療剤として有用な、式 (I)

(I₀)

[式中、環 A₀ はさらに 1 または 2 個の置換基を有していてもよいピラゾール環
 を ; R^a は、置換されたカルバモイル基を ; R^b は、置換されていてもよいアシ
 ルアミノ基を示す。] で表されるピラゾール化合物またはその塩またはそのプロ
 ドラッグ、ならびにこれらを含含有してなる G S K - 3 β 阻害剤を提供する。

WO 2006/085685 A1



村瀬 勝人 (MURASE, Katsuhito) [JP/JP]; 〒5328686
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号
武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

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

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

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

明細書

ピラゾール化合物

技術分野

本発明は医薬として有用なG l y c o g e n S y n t h a s e K i n a s e
5 e 3（グリコーゲン合成酵素キナーゼ3、G S K - 3）阻害作用を有するピラ
ゾール化合物およびその用途に関する。

背景技術

G S K - 3は、グリコーゲン合成酵素をリン酸化して不活性化するキナーゼと
して見出されたが、現在に至るまでにA c y l C o A c a r b o x y l a s e
10 , A T P - c i t r a t e l y a s e , I n s u l i n r e c e p t o r
s u b s t r a t e - 1など代謝および情報伝達関連の各種蛋白群のリン酸を介
して脂肪酸酸化・合成やインスリン情報伝達の異常に関与していることが知られ
ている。さらにG S K - 3は各種構造蛋白質をリン酸化しそれらの機能を調節し
ている事が知られており、中でもt a u（タウ）蛋白質のリン酸化はアルツハイ
15 マー病の発症との関連で注目されている。またG S K - 3は各種の転写因子のリン
酸化にも関与し、特にa c t i v a t o r p r o t e i n - 1 , c y c l i
c A M P r e s p o n s e e l e m e n t b i n d i n g p r o t e
i n , t h e n u c l e a r f a c t o r o f a c t i v a t e d T
c e l l s , h e a t s h o c k f a c t o r - 1 , b - c a t e n i n
20 , M y c , C / E B PやN F κ - bなどを活性化することから、その阻害剤はアル
ツハイマー病、脳卒中、躁鬱病、統合失調症、ガン、I I型糖尿病や肥満の治
療薬として期待されている。

インスリン情報伝達系においてG S K - 3はA k t（プロテインキナーゼB：
P K Bとも記載される）によるリン酸化を介して負に制御されているが、糖尿病
25 患者ではG S K - 3遺伝子発現の亢進とインスリン機能不全が重複することによ
り、G S K - 3の活性上昇と脂肪酸合成・インスリン抵抗性が相乗的に惹起され
ていると考えられる。またG S K - 3はC / E B Pのリン酸化を介して脂肪細胞

分化・成熟過程を正に制御していることから、GSK-3 活性の上昇は肥満の要因となり、ひいては糖尿病を増悪させる。実際、GSK-3 阻害剤投与により I 型糖尿病モデル動物のインスリン抵抗性が改善されることが報告されている他、我々は独自の知見として GSK-3 阻害剤が脂肪細胞の分化・成熟を抑制し、

5 抗肥満作用を発現することの他、同剤が膵 β 細胞の糖依存性のインスリン分泌作用を亢進させることも明らかにしている。これらの知見を考え併せると、GSK-3 は肝臓、骨格筋、脂肪、膵臓などインスリン標的組織において糖尿病発症に対し相加・相乗的に関与しており、GSK-3 阻害剤はこれらの要因を解除することにより肥満・糖尿病の有効な治療薬となりうると考えられる。

10 アルツハイマー病脳において GSK-3 の活性化がおきていることが報告されており、アルツハイマー病の 2 大病理所見である老人斑および神経原線維変化に関与していると考えられている。アミロイド前駆体蛋白の代謝において GSK-3 は γ セクレターゼと関連し、老人斑の主要構成成分である β アミロイド蛋白の産生を正に制御しているとされている。また神経原線維変化の主要構成成分である t a u (タウ) 蛋白については、GSK-3 がリン酸化を亢進し軸索輸送を障害、最終的には神経変性を惹起するとされている。GSK-3 は神経細胞生存に重要な PI 3 キナーゼ～Akt 系情報伝達の下流に位置し、神経細胞死の際に活性化されることも知られている。すなわち GSK-3 阻害剤は神経変性を抑制し

15 うるのみならず、アルツハイマー病における 2 大病変を抑制しうることが予測される。我々は独自の知見として PI 3 キナーゼ～Akt 系情報伝達が神経新生および再生に重要な働きを担っていることを明らかにしており、その下流に存在する GSK-3 を阻害することにより神経新生が促進されることを見出した。すなわち我々の新知見を併せると GSK-3 阻害剤はアルツハイマー病における 2 大病変を抑制するのみならず、神経変性を抑制すると同時に神経新生を誘導し機能

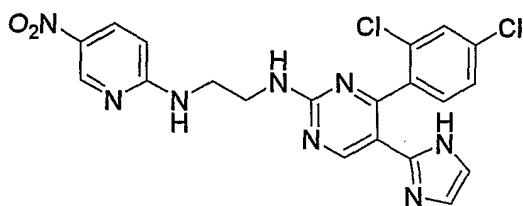
20 の再生を果たしうる可能性が考えられる。上記特性を有する GSK-3 阻害剤は究極のアルツハイマー病治療薬となりうるのみならず、パーキンソン病などの神経変性疾患や脳血管障害などの治療薬としても有効であると思われる。さらには

25

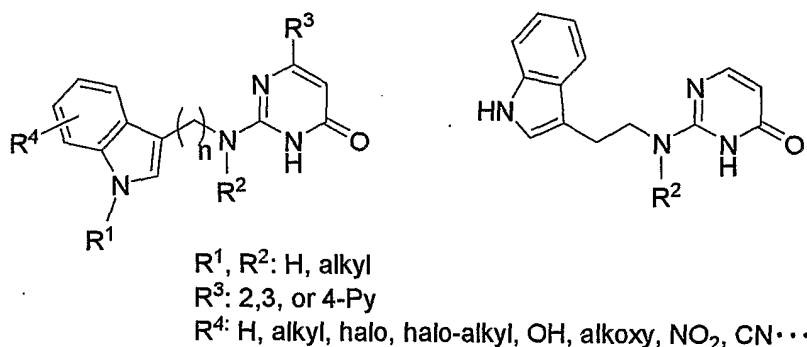
最近になり統合失調症においてAkt系情報伝達の低下が報告されており、GSK-3阻害剤は統合失調症における全く新しいタイプの治療薬になりうる事も考えられうる。

GSK-3阻害活性を有する化合物としては、下記の化合物が知られている。

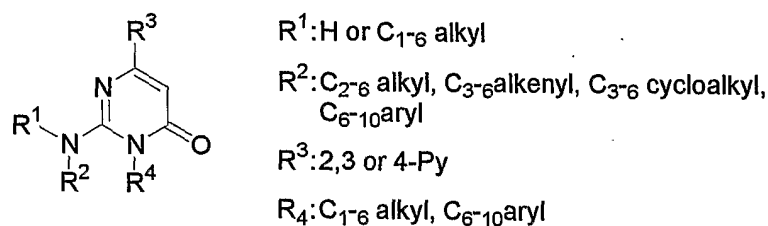
5 (1) プリン、ピリミジン誘導体



などのWO200220495に記載の化合物



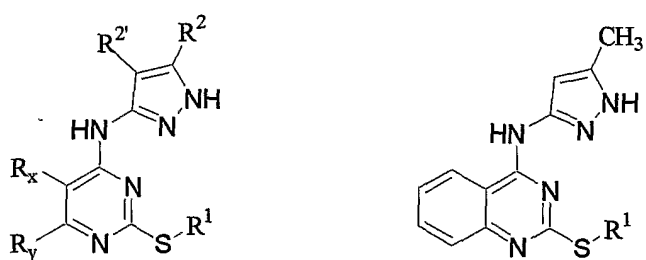
などのEP 1136099-A1記載の化合物



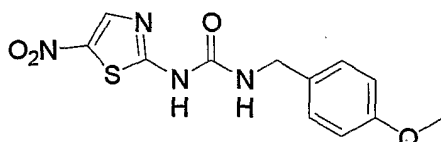
10

などのEP 1136482-A1、EP 1136483、EP 1136486-A1、WO2002/18386-A1などに記載の化合物

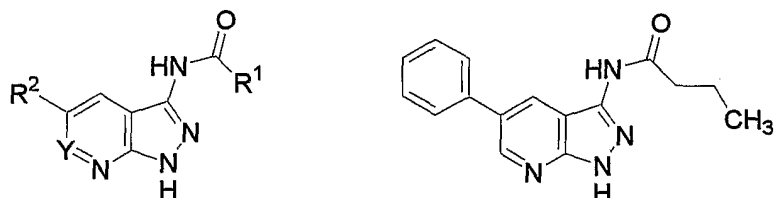
(2) アゾール誘導体



などのWO 2002057259-A2に記載の化合物



などのWO 2003004478に記載の化合物



Y : CH or N

R¹: alkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, . . .

5 R²: aryl or hetroaryl

などのWO 200224694-A1、WO 200250073-A1に記載の化合物



A: alkylene, CO or bond

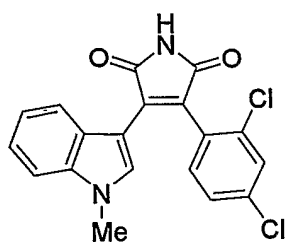
B: CO, SO, SO₂, C=NOR or bond

D: OH, halo, CN, NO₂, alkoxy, . . .

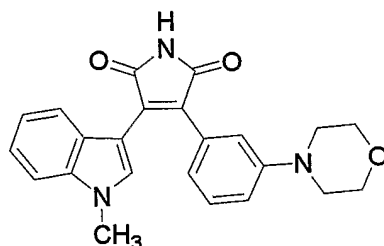
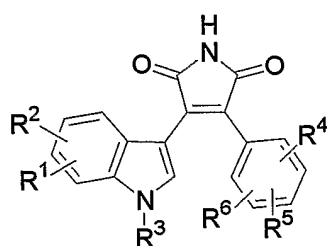
E: alk(en)yl, alkynyl, alkylthio, alkoxy, CO₂H, alkoxycarbonyl, subs-Ph, Py, . . .

などのWO 01/56567-A1に記載の化合物

10 (3) マレイミド誘導体

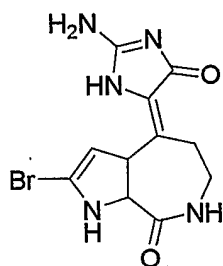


などのWO 2000 21927、WO 2000 38675およびWO 2001 74771に記載の化合物



5 などのWO 2002 / 10158に記載の化合物

(4) その他の複素環化合物



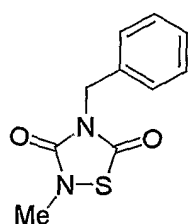
などのChemistry & Biology 2000, 7, 51-63に記載の化合物



10

などのWO 01 / 60374-A1に記載の化合物

(5) ATP非拮抗型化合物として、チアジアゾリジノン誘導体である



J. Med. Chem., 2002, 45 (6), 1292-1299に記載の化合物

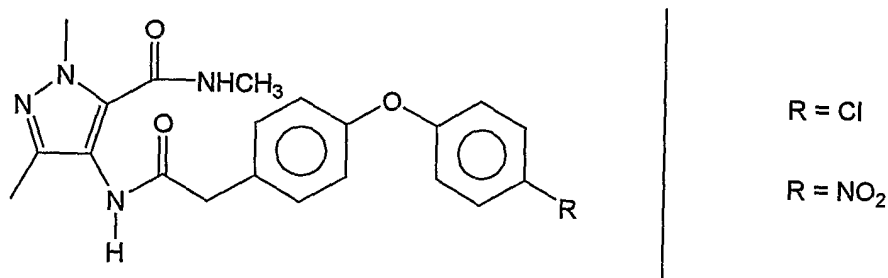
などが知られている。

5 一方、ピラゾール化合物としては、下記の化合物が知られている。

(1) 抗菌剤、抗真菌剤として、以下の化合物が報告されている（国際公開第02/094793号パンフレット）。

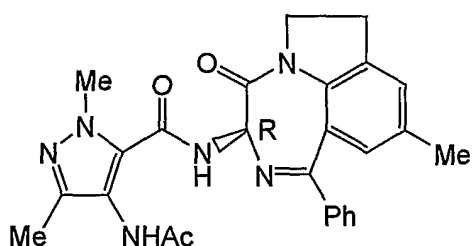
(a) N-メチル-2, 5-ジメチル-4- {2- [4- (4-ニトロフェノキシ) フェニル] アセチルアミノ} -2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、および

(b) N-メチル-4- {2- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] アセチルアミノ} -2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド。



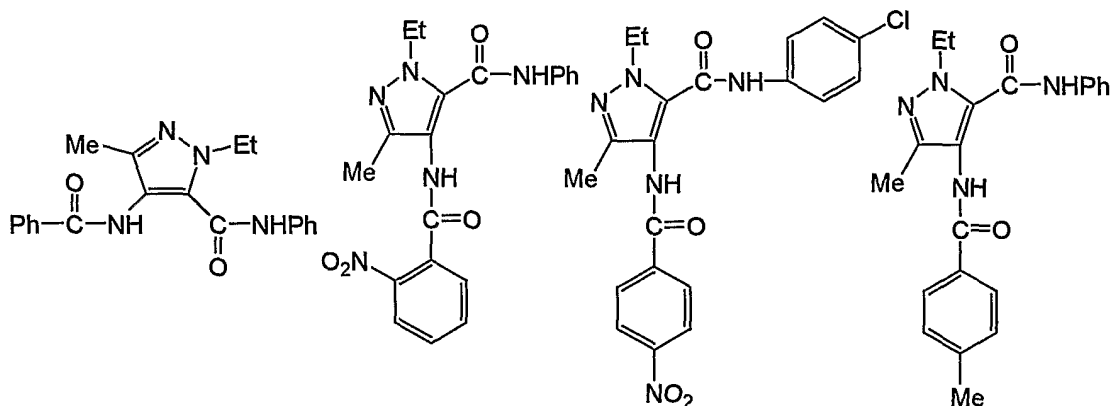
(2) ホスホジエステラーゼ IV 阻害剤として、以下の化合物が報告されている
15 (ジャーナル・オブ・コンピューター・エイデッド・モレキュラー・デザイン (Journal of Computer-Aided Molecular Design)、15巻、9号、767-785頁、2001年)。

N- (9-メチル-4-オキソ-1-フェニル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-hi] インドール-3-イル) -4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド。



(3) 抗菌剤として、以下の化合物が報告されている（パマジー（P a m a z i e）、53巻、5号、346-348頁、1998年）。

- (a) N-フェニル-4-ベンゾイルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- (b) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4-(2-ニトロベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- (c) N-(4-クロロフェニル)-2-エチル-5-メチル-4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、および
- (d) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4-(4-メチルベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド。



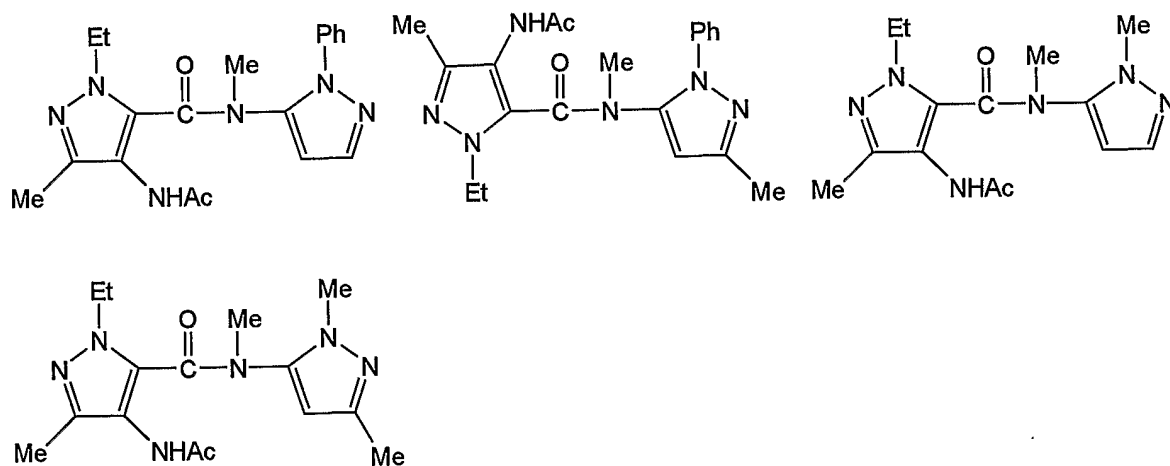
(4) 以下の化合物の合成が報告されている（ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー（J o u r n a l o f H e t e r o c y c l i c C h e m i s t r y）、32巻、3号、835-839頁、1995年）。

- (a) N-メチル-N-(2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

(b) N-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

(c) N-メチル-N-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、および

(d) N-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-メチル-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド。

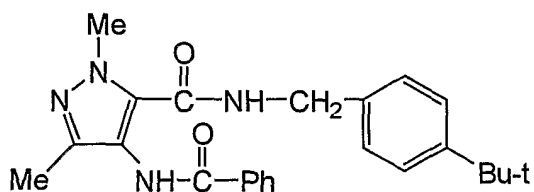
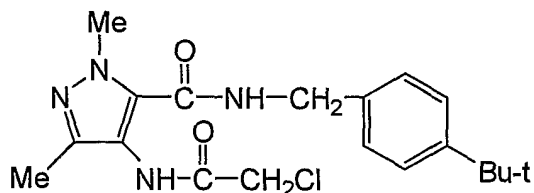
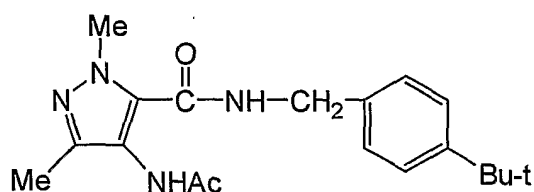


(5) 農薬、殺虫剤として、以下の化合物が報告されている（日本農芸学会誌、16巻、4号、623-629頁、1991年および欧州特許出願公開第289879号明細書）

(a) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(2-クロロアセチルアミノ)-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

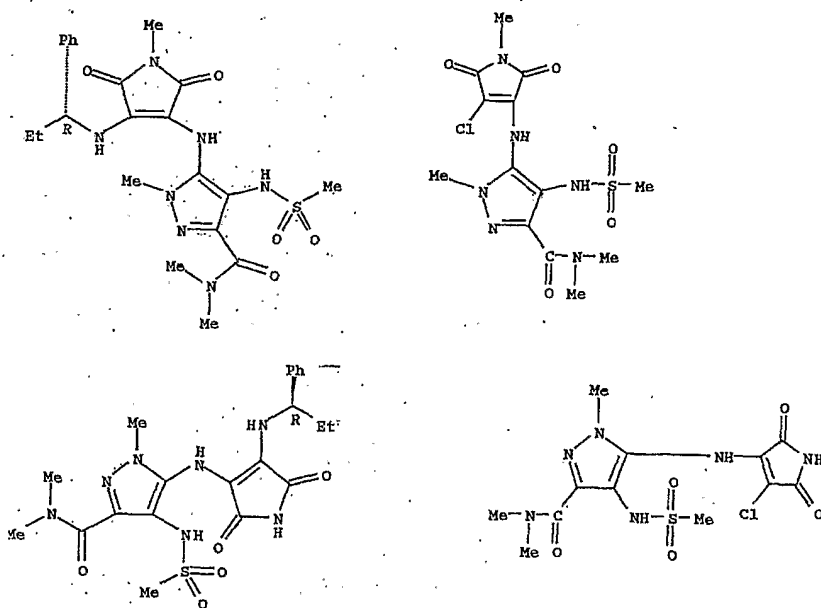
(b) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(2-クロロアセチルアミノ)-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、および

(c) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-ベンゾイルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド。



(6) 炎症および癌の治療剤、CXCR4ケモカイン受容体アンタゴニストとして、以下の化合物が報告されている（国際公開第03/057676号パンフレットおよび国際公開第03/031440号パンフレット）

- 5 (a) N, N-ジメチル-4-メタンシルホニルアミノ-1-メチル-5-[1-メチル-2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- (b) N, N-ジメチル-5-[2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-4-メタンシルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 10 (c) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンシルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、および
- 15 (d) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンシルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。



しかしながら、これらのピラゾール化合物がGSK-3阻害作用を有することは、これまで知られていなかった。

発明の開示

- 5 従来のGSK-3阻害作用を有する化合物は、GSK-3阻害作用が必ずしも十分ではなく、また他のキナーゼ阻害作用との選択性が不十分であるなど、有効性や副作用の危険性などの安全面で問題が残っている。また、物性（安定性、溶解性など）、経口吸収性やターゲット臓器への移行性などが十分ではないため、医薬として実用上満足な結果が得られているとは言えず、GSK-3関連病態
- 10 また疾患に有効な医薬として優れたGSK-3阻害剤の開発が切望されている。

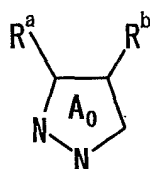
本発明は、GSK-3関連病態または疾患の予防・治療剤として、有用かつ安全なGSK-3阻害剤を提供することを目的とするものである。

- 本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式（I₀）および（I）で表わされるピラゾール化合物またはその塩が、その特異的な化学構造に基づいて、
- 15 予想外にも優れたGSK-3特異的阻害活性を有し、更に安定性・溶解性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のGSK-3関連病態または疾患の予防・治療剤として安全かつ有用な医薬となることを見出し

、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

(1) 式



(I₀)

5 [式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイル基を；

R^bは、置換されていてもよいアシルアミノ基を示す。]

で表される化合物またはその塩（但し、以下の化合物を除く。）；

- 10 1) N-メチル-2, 5-ジメチル-4-{2-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]アセチルアミノ}-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 2) N-メチル-4-{2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセチルアミノ}-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 3) N-(9-メチル-4-オキソ-1-フェニル-3, 4, 6, 7-テトラヒ
- 15 ドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 4) N-フェニル-4-ベンゾイルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 5) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4-(2-ニトロベンゾイルアミ
- 20 ノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 6) N-(4-クロロフェニル)-2-エチル-5-メチル-4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 7) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4-(4-メチルベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

8) N-メチル-N-(2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

5 9) N-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

10) N-メチル-N-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

10 11) N-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-メチル-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

12) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

15 13) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(2-クロロアセチルアミノ)-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

14) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-ベンゾイルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

15) N, N-ジメチル-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-5-[1-メチル-2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

16) N, N-ジメチル-5-[2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

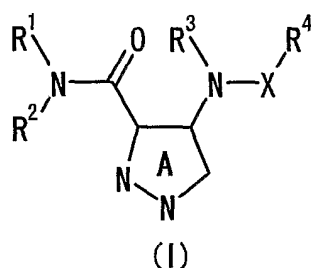
25 17) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンスルホニル

アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

1.8) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。

5 (2) 式 (I₀) で表される化合物が、

式



[式中、

10 R¹は、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示し、

R²は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、

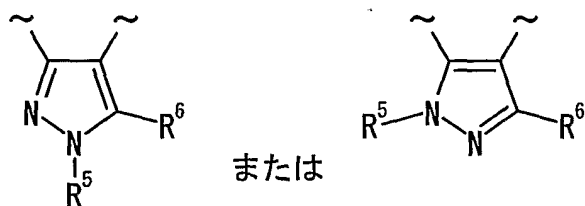
あるいはR¹とR²は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい含窒素複素環を形成し；

R³は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を；

15 R⁴は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を；

環Aは、

式



20 (式中、R⁵は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換され

ていてもよいアシル基を； R^6 は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）

で表されるピラゾール環を；および

Xは、カルボニル基、またはスルホニル基を示す。]

5 で表される化合物である上記（1）記載の化合物。

（3） R^2 が水素原子である上記（2）記載の化合物。

（4） R^1 が、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオ基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、および置換されていてもよいカルボニル基から選択される1～5個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基である上記（2）記載の化合物。

（5） R^1 が、

（1）ハロゲン原子；

15 （2）ヒドロキシ基；

（3）アミノ基；

（4）ニトロ基；

（5）シアノ基；

（7）モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；

20 （8）モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；

（9）モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；

（10）N- C_{1-6} アルキル-N- C_{6-14} アリール-アミノ基；

（11）N- C_{1-6} アルキル-N-（ C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール）-アミノ基；

25 （12）N- C_{1-6} アルキル-N- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；

（14）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

（15） C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；

- (18) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (19) カルバモイル基；
- (20) チオカルバモイル基；
- (21) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；
- 5 (22) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；
- (23) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (24) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基；
- (25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チ
- 10 オカルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- 15 (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チ
- 20 オカルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ-
- 25

C_{1-6} アルキルースルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；

- (31) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；

- (32) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；

(33) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基；

(34) 含窒素複素環-カルボニル基；

(35) C_{6-14} アリール-カルボニル基；

(36) C_{6-14} アリール-チオ基；

- (37) ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリールースルホニル基；

(38) 含窒素複素環-スルホニル基；および

(39) シアノ基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基

から選択される1～5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基である上記

- (2) 記載の化合物。

(6) R^1 が、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオ基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、お

よび置換されていてもよいカルボニル基から選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である上記 (2) 記載の化合物。

(7) R^1 が、

(1) ハロゲン原子；

5 (2) ヒドロキシ基；

(3) アミノ基；

(4) ニトロ基；

(5) シアノ基；

(7) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；

10 (8) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；

(9) モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；

(10) N- C_{1-6} アルキル-N- C_{6-14} アリール-アミノ基；

(11) N- C_{1-6} アルキル-N-(C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール)-アミノ基；

15 (12) N- C_{1-6} アルキル-N- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；

(14) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(15) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；

(18) エステル化されていてもよいカルボキシル基；

(19) カルバモイル基；

20 (20) チオカルバモイル基；

(21) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；

(22) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；

(23) モノー又はジ-5 ないし 7 員複素環-カルバモイル基；

(24) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基；

25

(25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミ

- ノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チ
- 5 オカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- 10 (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルス
- 15 ルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素
- 20 環オキシ基；
- (31) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ
- 25 基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又

はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アルキルオキシ基；

- 5 (32) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；
 - (33) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基；
 - (34) 含窒素複素環-カルボニル基；
 - (35) C_{6-14} アリールーカルボニル基；
 - (35) C_{6-14} アリールーチオ基；
 - 10 (37) ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリールースルホニル基；
 - (38) 含窒素複素環-スルホニル基；および
 - (39) シアノ基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基
- から選択される1～5個の置換基を置換可能な位置に有していてもよい C_{1-6} アルキル基である上記(2)記載の化合物。
- 15 (8) R^3 が水素原子である上記(2)記載の化合物。
 - (9) R^4 が置換されていてもよい C_{6-14} アリール基または置換されていてもよい複素環基である上記(2)記載の化合物。
 - (10) R^5 が水素原子である上記(2)記載の化合物。
 - (11) R^6 が水素原子である上記(2)記載の化合物。
 - 20 (12) R^5 および R^6 が水素原子である上記(2)記載の化合物。
 - (13) Xがカルボニル基である上記(2)記載の化合物。
 - (14) 以下から選択される上記(2)記載の化合物：
- N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド；
- 25 N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド；
 - N-(3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)カルボニル)

ー 1 H-ピラゾールー 4-イル) ピリジンー 2-カルボキサミド;

4- (ベンゾイルアミノ) -N- (2-シアノエチル) -1 H-ピラゾールー 3-カルボキサミド;

5 N- (3- ((3-イソプロポキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1 H-ピラゾールー 4-イル) -6-メチルピリジンー 2-カルボキサミド;

N- (2-シアノエチル) -4- (2-フロイルアミノ) -1 H-ピラゾールー 3-カルボキサミド;

N- (3- ((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1 H-ピラゾールー 4-イル) ピリジンー 2-カルボキサミド;

10 N- (3- ((2-イソプロポキシエチル) アミノ) カルボニル) -1 H-ピラゾールー 4-イル) -6-メチルニコチンアミド;

6-メチル-N- (3- ((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) カルボニル) -1 H-ピラゾールー 4-イル) ピリジンー 3-カルボキサミド; および

15 N- (3- ((2-シアノエチル) アミノ) カルボニル) -1 H-ピラゾールー 4-イル) -6-メチルピリジンー 3-カルボキサミド。

(15) 上記(1)記載の化合物のプロドラッグ。

(16) 上記(1)記載の化合物または上記(15)記載のプロドラッグからなる医薬。

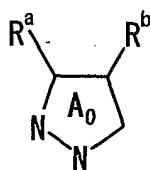
20 (17) 上記(1)記載の化合物または上記(15)記載のプロドラッグを含有するGSK-3 β 阻害剤。

(18) 上記(17)記載のGSK-3 β 阻害剤を含有する神経幹細胞分化促進剤。

25 (19) 上記(1)記載の化合物または上記(15)記載のプロドラッグを含有する神経変性疾患または糖尿病の予防・治療剤。

(20) 上記(1)記載の化合物または上記(15)記載のプロドラッグを含有する血糖低下剤。

(21) 式

(I₀)

[式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；5 R^aは、置換されたカルバモイルを；R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

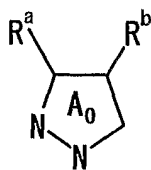
で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有するGSK-3β阻害剤。

10 (22) 上記(21)記載のGSK-3β阻害剤を含有する神経幹細胞分化促進剤。

(23) 上記(21)記載のGSK-3β阻害剤を含有する神経変性疾患または糖尿病の予防・治療剤。

(24) 上記(21)記載のGSK-3β阻害剤を含有する血糖低下剤。

(25) 式

(I₀)

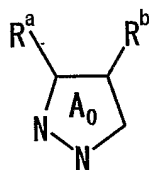
15

[式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；R^aは、置換されたカルバモイルを；R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

20 で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与することを含むGSK-3β阻害方法。

(26) 式

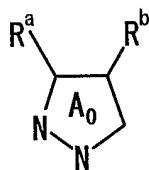
(I₀)

[式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；5 R^aは、置換されたカルバモイルを；R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与することを含む神経幹細胞分化促進方法。

(27) 式

(I₀)

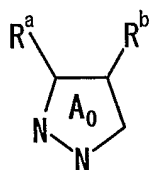
10

[式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；R^aは、置換されたカルバモイルを；R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

15 で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与することを含む神経変性疾患または糖尿病の予防・治療方法。

(28) 式

(I₀)

[式中、

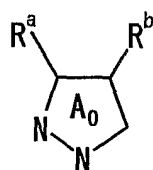
環 A_0 はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^a は、置換されたカルバモイルを；

R^b は、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

- 5 で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与することを含む血糖低下方法。

(29) GSK-3 β 阻害剤の製造のための式



(I₀)

[式中、

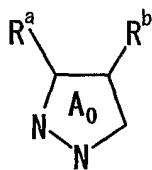
- 10 環 A_0 はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^a は、置換されたカルバモイルを；

R^b は、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

(30) 神経幹細胞分化促進剤の製造のための式



(I₀)

15

[式中、

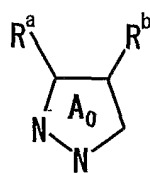
環 A_0 はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^a は、置換されたカルバモイルを；

R^b は、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

- 20 で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

(31) 神経変性疾患または糖尿病の予防・治療剤の製造のための式

(I₀)

[式中、

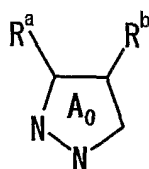
環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

5 R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

(32) 血糖低下剤を製造するための式

(I₀)

[式中、

10 環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

発明を実施するための最良の形態

15 本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」、

20 「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル基」などが挙げ

られる。

本明細書中の「 C_{1-6} アルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{2-6} アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{2-6} アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{3-8} シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、オキソビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリール基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 C_{6-14} アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された C_{6-14} アリールとしては、例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、3,3-ジフェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニリルメチル、3-ビフェニリルメチル、4-ビフェニリルメチルなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ基」、「置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基」、
5 「トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環スルホニルオキシ基」などが挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ
10 、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

また、本明細書中の「 C_{1-10} アルコキシ基」としては、上記 C_{1-6} アルコキシ基に加えて、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基」としては、特に断りの
15 ない限り、例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロ
20 ピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシなどが挙げられる。
。

本明細書中の「 C_{6-14} アリールオキシ基」としては、特に断りのない限り、
25 例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、
例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

本明細書中の「トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、トリメチルシリルオキシ、tert-ブチル（ジメチル）シリルオキシなどが挙げられる。

5 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシなどが挙げられる。

10 本明細書中の「複素環スルホニルオキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたスルホニルオキシ基が挙げられる。該複素環スルホニルオキシ基の好適な例としては、チエニルスルホニルオキシ、フリルスルホニルオキシなどが挙げられる。

15 本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト基」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト基」、「置換されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基」などが挙げられる。

20 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが挙げられる。また、本明細書中の「 C_{1-10} アルキルチオ基」としては、上記 C_{1-6} アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

25 本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオ、テトラヒドロチオピラニルチオ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{6-14} アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基、好ましくは（i）5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環基、（ii）5ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えば、チエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例：2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例：2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例：2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、キノリル（例：2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例：1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、ピラジニル、ピリミジニル（例：2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例：1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例：1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、ピリダジニル（例：3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、イソチアゾリル（例：3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例：3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、インドリル（例：1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル（例：1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾ[b]チエニル（例：2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[b]フラニル（例：2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル）などの芳香族複素環基；例えば、ピロリジニル（例：1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-

ーピロリジニル)、オキサゾリジニル(例:2-オキサゾリジニル)、イミダゾ
 リニル(例:1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)
 、ピペリジニル(例:1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル
 、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例:1-ピペラジニル、2-ピペラジニ
 5 ル)、モルホリニル(例:2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリ
 ニル)、チオモルホリニル(例:2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル
 、4-チオモルホリニル)、テトラヒドロピラニル(例:2-テトラヒドロピラ
 ニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)、オキセタニル
 (例:2-オキセタニル、3-オキセタニル)、オキソピロリジニル(例:2-
 10 オキソピロリジニル、1-イル、2-オキソピロリジニル、3-イル、2-オキソピ
 ロリジニル、4-イル、2-オキソピロリジニル、5-イル、3-オキソピロリジニ
 ル、1-イル)、ジオキソピロリジニル(例:2,5-ジオキソピロリジニル、1-
 イル、2,5-ジオキソピロリジニル、3-イル)、テトラヒドロチオピラニル(
 例:2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テト
 15 ラヒドロチオピラニル)、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル(例:
 1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、2-イル、1,1-ジオキシドテ
 トラヒドロチオピラニル、3-イル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニ
 ル、4-イル)、ジヒドロベンゾフランニル(例:2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフ
 ラニル、4-イル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランニル、5-イル、2,3-ジ
 20 ヒドロ-1-ベンゾフランニル、6-イル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランニ
 ル、7-イル)などの非芳香族複素環基などが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいスルフィニル基」としては、特に断りの
 ない限り、例えば、「スルフィニル基」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキ
 ルスルフィニル基」、「置換されていてもよい複素環スルフィニル基」、「置換
 25 されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルフィニル基」、「置換されていてもよい
 C₇₋₁₆アラールスルフィニル基」などが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいスルホニル基」としては、特に断りのな

い限り、例えば、「スルホニル基」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基」、「置換されていてもよい複素環スルホニル基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルスルホニル基」などが挙げられる。

- 5 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」としては、上述の「 C_{1-6} アルキル基」で置換されたスルホニル基が挙げられる。該 C_{1-6} アルキルスルホニル基の好適な例としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

- 本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルフィニル基」としては、上述の「 C_{1-6} アルキル基」で置換されたスルフィニル基が挙げられる。該 C_{1-6} アルキルスルフィニル基の好適な例としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。
- 10

本明細書中の「複素環スルホニル基」としては、上述の「複素環基」で置換されたスルホニル基が挙げられる。該複素環スルホニル基の好適な例としては、チエニルスルホニル、フリルスルホニルなどが挙げられる。

- 15 本明細書中の「複素環スルフィニル基」としては、上述の「複素環基」で置換されたスルフィニル基が挙げられる。該複素環スルフィニル基の好適な例としては、チエニルスルフィニル、フリルスルフィニルなどが挙げられる。

- 本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルホニル基」としては、上述の「 C_{6-14} アリール基」で置換されたスルホニル基が挙げられる。該 C_{6-14} アリールスルホニル基の好適な例としては、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。
- 20

- 本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルフィニル基」としては、上述の「 C_{6-14} アリール基」で置換されたスルフィニル基が挙げられる。該 C_{6-14} アリールスルフィニル基の好適な例としては、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。
- 25

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルスルホニル基」としては、上述の「 C_{7-16} アラルキル基」で置換されたスルホニル基が挙げられる。該 C_{7-16} アラルキル

スルホニル基の好適な例としては、ベンジルスルホニル、フェネチルスルホニルなどが挙げられる。

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルスルフィニル基」としては、上述の「 C_{7-16} アラルキル基」で置換されたスルフィニル基が挙げられる。該 C_{7-16} アラル
5 キルスルフィニル基の好適な例としては、ベンジルスルフィニル、フェネチルスルフィニルなどが挙げられる。

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、特に断りのない限り、例えば、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-
10 *tert*-ブトキシカルボニル等）、 C_{6-14} アリーロキシカルボニル基（例：フェノキシカルボニル等）、 C_{7-16} アラルキロキシカルボニル基（例：ベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル等）などが挙げられる。

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよ
15 い上記「 C_{1-6} アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていても
20 よい上記「 C_{1-6} アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基
25 が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基」としては、特に

断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリアル基」でモノー又はジー置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノなどが挙げられる。

5 本明細書中の「モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-16} アラルキル基」でモノー又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

10 本明細書中の「 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリアル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」および上記「 C_{6-14} アリアル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、 N -メチル- N -フェニルアミノ、 N -エチル- N -フェニルアミノなどが挙げられる。

15 本明細書中の「 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」および上記「 C_{7-16} アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、 N -メチル- N -ベンジルアミノ、 N -エチル- N -ベンジルアミノなどが挙げられる。

20 本明細書中の「 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)-アミノ基」としては、特に断りのない限り、前記「 C_{1-6} アルキル基」および C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例：アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、 N -アセチル- N -メチルアミノ、 N -アセチル- N -エチルアミノなどが挙げられる。

25 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ-置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリアル基」でモノー又はジ-置換され

たカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ-C₁₋₆アルキル-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

本明細書中の「モノー又はジ-C₆₋₁₄アリール-スルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」、「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基（置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を含む）」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」および「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ基（置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基を含む）」としては、例えば、(1) ハロゲン原子；(2) ヒドロキシ基；(3) アミノ基；(4) ニトロ基；(5) シアノ基；(6) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化

- 5 されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シク
 ロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホ
 10 ニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカ
 ルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ-
 C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファ
 モイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（
 15 好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリ
 ル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモル
 ホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラ
 ヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロ
 チオピラニル）；（7）モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；（8）モノ
 ー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；（9）モノー又はジ- C_{7-16} アラルキ
 ル-アミノ基；（10） $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-アミノ基
 ；（11） $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル- C_{6-14} アリール)-ア
 ミノ基；（12） $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基；（
 13） C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；（1
 20 4）ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；（15） C_{1-6} アルコキ
 シ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；（16） C_{1-6} アルコキシ
 基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基；（17） C_{1-6} アル
 コキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；（18）エステ
 ル化されていてもよいカルボキシル基；（19）カルバモイル基；（20）チオ
 25 カルバモイル基；（21）モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；（
 22）モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；（23）モノー又は
 ジ-5 ないし 7 員複素環-カルバモイル基；（24）カルボキシル基で置換され

- ていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例：アセチルアミノ、プロ
ピオニルアミノ）；（25）ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基
、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6}
アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール
5 -アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ
- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基
、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、
カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバ
モイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル
10 基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14}
アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換さ
れていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；（26）ハロゲン原子、ヒドロキシ
基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキ
ル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー
15 又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキ
シ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6}
アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されてい
てもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ-
 C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモ
20 イル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基
およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ない
し3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；（27）ハロゲン
原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリ
25 ール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基
、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキ
ルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エス

テル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；(28) スルファモイル基；(29) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；(30) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基；(31) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；(32) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；(33) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基；(34) 含窒素複素環-カルボニル基(例：ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル)；(35) C_{6-14} アリール-カルボニル基；(36) C_{6-14} アリール-チオ基；(37) ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル基；(38) 含窒素複素環-スルホニル基(例：ピリジルスルホニル)；(39) シアノ基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基(例：ピリジルアミノ)；(40) 含窒素複素環-チオ基；(41) 含窒素複素環-スルフィニル基；(42) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-}

- C_6 アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルスルフィニル基；(43)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルスルホニル基などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、「 C_{1-10} アルコキシ基(C_{1-6} アルコキシ基を含む)」、「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」および「 C_{1-10} アルキルチオ基(C_{1-6} アルキルチオ基を含む)」が挙げられる。
- 本明細書中の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキ

- シ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環スルホニルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基」としては、例えば、(1) ハロゲン原子；(2) ヒドロキシ基；(3) アミノ基；(4) ニトロ基；(5) シアノ基；(6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；(7) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；(8) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；(9) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；(10) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれ

- る 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基 ; (1.1) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基 ; (1.2) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキセタニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ジオキソピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル) ; (1.3) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基 ; (1.4) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基 ; (1

- 5) モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基; (16) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリアル-アミノ基; (17) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基; (18) C_{3-8} シクロアルキル基; (19) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基; (20) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基; (21) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基; (22) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基; (23) エステル化されていてもよいカルボキシル基; (24) カルバモイル基; (25) チオカルバモイル基; (26) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基; (27) モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-カルバモイル基; (28) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基; (29) スルファモイル基; (30) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基; (31) モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-スルファモイル基; (32) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基; (33) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基; (34) 含窒素複素環-カルボニル基 (例: ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル); (35) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリアル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリアル-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリアル-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基; (36) 置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基 (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ); (37)

C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ）；（38） $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)-アミノ基（例、 N -アセチル- N -エチルアミノ）；などから選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{3-8} シクロアルキル基」、「 C_{6-14} アリール基」、「 C_{7-16} アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「 C_{6-14} アリールオキシ基」、「 C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「複素環スルホニルオキシ基」、「複素環チオ基」、「 C_{6-14} アリールチオ基」および「 C_{7-16} アラルキルチオ基」が挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」としては、特に断りのない限り、（1）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；（2）置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；（3）置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；（4）置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；（5）置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；（6）置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；（7）置換されていてもよいアシル基；（8）置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；（9）スルファモイル基；（10）モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；（11）モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。また、「置換されていてもよいアミノ基」が2個の置換基で置換されたアミノ基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよいアシル基」としては、特に断りのない限

り、式： $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^7)$ 、 $-(\text{OR}^8)$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ および $-\text{CS}-\text{NR}^{7a}\text{R}^{8a}$ [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^{7a} および R^{8a} は、同一または異
 5 なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^{7a} および R^{8a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基などが挙げられる。

R^{7a} および R^{8a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい5
 10 ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。
 15

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基などが挙げられる。

「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、ホルミル基；カルボキシル基；カルバモイル基；1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例：アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル）； C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル基（例：シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）； C_{6-14} アリール-カルボニル基（例：ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル）； C_{7-16} アラルキル-カルボニル基（例：フェニルアセチル、2-フェニル
 20
 25

プロパノイル) ; C_{6-14} アリールオキシカルボニル基 (例: フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル) ; C_{7-16} アラルキルオキシカルボニル基 (例: ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル) ; モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 ; モノー又はジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基 ; C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル基 (例: シクロプロピルカルバモイル) ; C_{7-16} アラルキルカルバモイル基 (例: ベンジルカルバモイル) ; 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 ; ニトロ基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基 (例: フェニルスルホニル) ; 含窒素複素環カルボニル基 (例: ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル) ; 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基 ; C_{6-14} アリールスルフィニル基 ; チオカルバモイル基 ; などが挙げられる。

本明細書中の「置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基」における「 C_{1-4} アルキレンジオキシ基」としては、特に断りのない限り、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなどが挙げられる。該 C_{1-4} アルキレンジオキシ基は、置換可能な位置に、1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ基、モノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基などが挙げられる。

以下、式 (I₀) および (I) 中の各記号の定義について記述する。

式 (I₀) 中の環 A₀ は、さらに 1 または 2 個の置換基を有していてもよいピラゾール環を示す。環 A₀ で示されるピラゾール環は、R^a および R^b に加えて、置換可能な位置に 1 または 2 個の置換基をさらに有していてもよい。該「置換基」としては、前記「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」における置

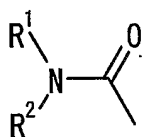
換基として例示したものが用いられ、好ましくは置換されていてもよい炭化水素基（例、 C_{1-6} アルキル基など）、置換されていてもよいアシル基（例、モノー又はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル基など）が挙げられる。また、ピラゾール環が置換基を2個有する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

- 5 該環 A_0 としては、 R^a および R^b 以外に置換基を有しないものが好ましい。

式(I₀)中の R^a は、置換されたカルバモイル基を示す。好ましくは(1)置換されていてもよい炭化水素基、(2)置換されていてもよい複素環基などから選ばれる1または2個の置換基でアミノ基部分が置換されたカルバモイル基が挙げられる。

- 10 該カルバモイル基のアミノ基部分が2個の置換基で置換される場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環
- 15 が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、オクタヒドロイソキノリンなどが挙げられる。

該「置換されたカルバモイル基」の好適な例としては、式



- 20 [式中、

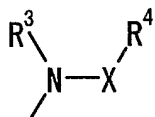
R^1 は、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示し、

R^2 は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいは
 R^1 と R^2 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、含窒素複素環を形成する。]

- 25 で表される基が挙げられる。

式 (I₀) 中の R^b は、置換されていてもよいアシルアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアシルアミノ基」としては、特に断りのない限り、1 または 2 個の前記「置換されていてもよいアシル基」で置換された前記「置換されていてもよいアミノ基」が挙げられる。

- 5 該「置換されていてもよいアシルアミノ基」の好適な例としては、式



[式中、R³ は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を；

R⁴ は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を；

- 10 X は、カルボニル基、またはスルホニル基を示す。] で表される基が挙げられる。

式 (I₀) で表される化合物としては、好ましくは式 (I) で表される化合物が挙げられる。

- 式 (I) 中の R¹ は、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されてい
- 15 てもよい複素環基を示す。好ましくは、(1) 置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基 (より好ましくは、置換された C₁₋₆ アルキル基または無置換の C₄₋₆ アルキル基)、(2) 置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニル基、(3) 置換されていてもよい C₂₋₆ アルキニル基、(4) 置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、(5) 置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール基 (好ましくは、フェ
- 20 ニル、ビフェニル、インダニル)、(6) 置換されていてもよい C₇₋₁₆ アラルキル基 (好ましくは、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、3-フェニルプロピル、3, 3-ジフェニルプロピル)、(7) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員 (好ましくは 5 ないし 10 員) 芳香族複素環基 (好ましくは、キノリル)、(8) 置換されていてもよい 5 ないし 10 員非芳香族複素環基 (好ましくは、2-オキソアゼパニル) などが挙げられる。
- 25

好ましくは、式 (I) 中の R^1 は、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオ基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、および置換されていてもよいカルボニル基から選択される 1 ~ 5 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基（とりわけ、 C_{1-6} アルキル基）である。

より好ましくは、式 (I) 中の R^1 は、以下から選択される 1 ~ 5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基（とりわけ、 C_{1-6} アルキル基）である。

- 10 (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- (3) アミノ基；
- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- 15 (7) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；
- (8) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；
- (9) モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；
- (10) N- C_{1-6} アルキル-N- C_{6-14} アリール-アミノ基；
- (11) N- C_{1-6} アルキル-N-(C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール)-アミ
- 20 ノ基；
- (12) N- C_{1-6} アルキル-N- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；
- (14) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- (15) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；
- (18) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- 25 (19) カルバモイル基；
- (20) チオカルバモイル基；
- (21) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；

(2 2) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；

(2 3) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；

(2 4) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基；

- 5 (2 5) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- 10
- 15

- (2 7) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；
- 20
- 25

(3 1) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲ

- ン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーアミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリールーアミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリールーカルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；
- (32) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；
- (33) トリ- C_{1-6} アルキルーシリルオキシ基；
- (34) 含窒素複素環-カルボニル基；
- (35) C_{6-14} アリールーカルボニル基；
- (36) C_{6-14} アリールーチオ基；
- (37) ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリールースルホニル基；
- (38) 含窒素複素環-スルホニル基；および
- (39) シアノ基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基。

また、式(I)の化合物をGSK-3関連病態または疾患の予防・治療剤として使用する場合、 R^1 としては、ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、ヒドロキシ基またはシアノ基で置換された C_{1-6} アルキル基がより好ましく、とりわけ、GSK-3関連病態または疾患が神経変性疾患である場合、フッ素原子（特に、3個のフッ素原子）で置換された C_{1-6} アルキル基が特に好ましい。

式(I)中の R^2 は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示す。好ましくは水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基などが挙げられ、より好ましくは水素原子が挙げられる。

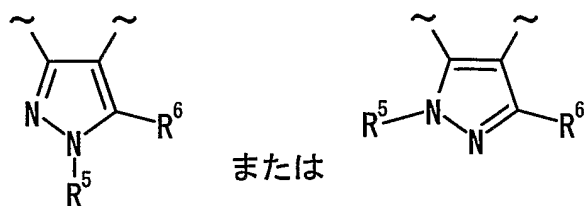
式(I)中の R^1 と R^2 は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されてい

てもよい含窒素複素環を形成していてもよい。該含窒素複素環としては、好ましくは、少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環（好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、オクタヒドロイソキノリン）などが挙げられる。該含窒素複素環は、置換可能な位置に1または2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基」における置換基として例示したものが挙げられる。

- 10 式(I)中のR³は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示す。好ましくは水素原子が挙げられる。

式(I)中のR⁴は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を示す。好ましくは(1)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(2)置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル基、(3)置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、(4)置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基（好ましくは、フェニル、ビフェニル）、(5)置換されていてもよいC₇₋₁₆アラ
15 ルキル基（好ましくは、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、ビフェニルメチル）、(6)置換されていてもよい5ないし14員（好ましくは5ないし1
20 0員）芳香族複素環基（好ましくは、1H-インドリル、ピリジル、ピラジニル、キノリル）、(7)置換されていてもよいアミノ基〔好ましくは、C₁₋₆アルキル基およびC₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基〕が挙げられる。

式(I)中の環Aは、式



で表されるピラゾール環を示す。

式中の R^5 は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよいアシル基を示す。好ましくは（１）水素原子、（２）置換されてい
 5 てもよい C_{1-6} アルキル基、（３）モノー又はジー C_{6-14} アリールーカルバモ
 イル基（好ましくは、フェニルカルバモイル基）などが挙げられ、より好ましく
 は水素原子が挙げられる。

式中の R^6 は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示す。好
 ましくは（１）水素原子、（２）置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げ
 10 られ、より好ましくは水素原子が挙げられる。

式（Ｉ）中の X は、カルボニル基、またはスルホニル基を示す。好ましくはカル
 ボニル基が挙げられる。

式（Ｉ）で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 I・A]

15 R^1 が、（１）（a）シアノ基、（b） C_{3-8} シクロアルキル基、（c）５な
 いし１４員（好ましくは５ないし１０員）芳香族複素環基（例、フラニル、ピリ
 ジル、１H-インドリル）、（d）５ないし１０員非芳香族複素環基（例、テト
 ラヒドロフリル、２-オキソ-ピロリル）、（e） C_{1-6} アルコキシ基、および
 （f） C_{1-6} アルキルチオ基から選ばれる１ないし３の置換基で置換されていて
 20 もよい C_{1-6} アルキル基；

（２） C_{3-8} シクロアルキル基；

（３）（a）ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、（b）
 C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル）および（c） C_{1-4} アルキレンジオキシ
 基（例、エチレンジオキシ）から選ばれる１ないし３の置換基で置換されていて

もよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル、ビフェニル、インダニル）；

（４）（ａ）ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（ｂ） C_{1-6} アルコキシ基、（ｃ）カルボキシ基および（ｄ） C_{1-4} アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ）から選ばれる１ないし３の置換基で置換されてい

てもよい C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、
 ５ ３-フェニルプロピル、３，３-ジフェニルプロピル）；

（５）５ないし１４員（好ましくは５ないし１０員）芳香族複素環基（例、キノリル）；または

（６）５ないし１０員非芳香族複素環基（例、２-オキソアゼパニル）；

１０ R^2 が、水素原子、または C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

あるいは、 R^1 と R^2 が、隣接する窒素原子とともに、（ａ）ヒドロキシ基、（ｂ） C_{7-16} アラルキル基（例、ベンジル）、（ｃ） C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいモノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基（例、２，６-ジ

１５ メチルフェニルアミノ）およびヒドロキシ基から選ばれる１ないし３の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、（ｄ）ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる１ないし３の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、（ｅ）カルバモイル基、（ｆ） C_{1-6} アル

２０ キル-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ）、および（ｇ） $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)-アミノ基（例、アセチルエチルアミノ）から選ばれる１ないし３の置換基で置換されていてもよい、少なくとも
 ２５ １個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる１または２個のヘテロ原子を含有していてもよい５ないし７員の含窒素複素環（例、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、１，２，３，４-テトラヒドロキノリン、オクタヒドロイソキノリン）を形成し；

R^3 が、水素原子；

R^4 が、(1) (a) C_{1-6} アルコキシ基、(b) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基(例、7, 7-ジメチル-2-オキソ-
 ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル)、(c) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、(d) 5ないし14員芳香族複素環(好ましくは5ないし10員)

5 (例、1H-インドール)、および(e) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基から選ばれる1ないし3の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 ;

(2) C_{6-14} アリール基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基;

(3) C_{3-8} シクロアルキル基;

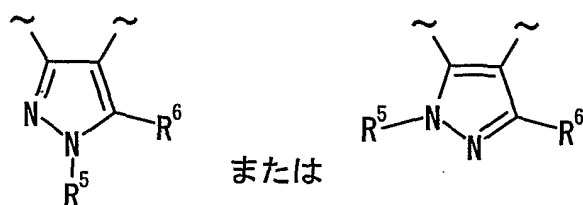
10 (4) (a) ハロゲン原子、(b) ニトロ基、(c) シアノ基、(d) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(e) C_{2-6} アルケニル基、(f) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(g) C_{6-14} アリールオキシ基(例、フェノキシ)、(h) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、および(i) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ)から選ばれる1ないし3の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ビフェニル);

(5) (a) ハロゲン原子、および(b) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基(例、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、ビフェニルメチル);

20 (6) ハロゲン原子で置換されていてもよい5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環基(例、1H-インドリル、ピリジル、ピラジニル、キノリル); または

(7) C_{1-6} アルキル基および C_{6-14} アリール基(例、フェニル)から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基;

25 環Aが式



[式中、

R^5 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはモノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル基）；

5 R^6 が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である。] で表されるピラゾール環；

X が、カルボニル基またはスルホニル基；である化合物。

上記式 (I₀) および (I) で表される化合物のうち、以下の化合物は公知であるが、これらの化合物が GSK-3 阻害作用を有することはこれまで知られて

10 いなかった。

1) N-メチル-2, 5-ジメチル-4-{2-[4-(4-ニトロフェノキシ)フェニル]アセチルアミノ}-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

2) N-メチル-4-{2-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセチルアミノ}-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

15 3) N-(9-メチル-4-オキソ-1-フェニル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

4) N-フェニル-4-ベンゾイルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

5) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4-(2-ニトロベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

6) N-(4-クロロフェニル)-2-エチル-5-メチル-4-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

- 7) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4-(4-メチルベンゾイルアミノ)-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 8) N-メチル-N-(2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 5 9) N-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 10 10) N-メチル-N-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 11) N-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-メチル-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 15 12) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 13) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(2-クロロアセチルアミノ)-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 14) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-ベンゾイルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 20 15) N, N-ジメチル-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-5-[1-メチル-2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 25 16) N, N-ジメチル-5-[2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

17) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-
2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンスルホニル
アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

18) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-
5 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンスルホニル
アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。

本発明の化合物(I₀)および化合物(I) (特に断りのない限り、これらを
まとめて化合物Aとする)の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有
機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等
10 が挙げられる。

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

これらの塩のうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物Aが酸
25 性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の金属塩；ア
ンモニウム塩等が、また、化合物Aが塩基性官能基を有する場合には、例えば、
無機酸との塩または有機酸との塩が好ましい。

化合物Aおよびその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物Aに変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物Aに変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物Aに変化する化合物をいう。

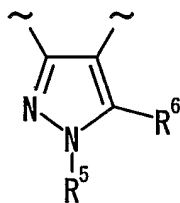
- 5 化合物Aのプロドラッグとしては、化合物Aのアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例えば、化合物Aのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化され
- 10 た化合物等）；化合物Aの水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例えば、化合物Aの水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物Aのカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例えば、化合物Aのカルボキシ基がC₁-
- 15 -₆アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が
- 20 挙げられ、なかでも化合物Aのカルボキシ基がメチル、エチル、tert-ブチルなどのC₁-₆アルキル基でエステル化された化合物が好ましい。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物Aから製造することができる。

また、化合物Aのプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物

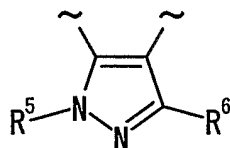
25 Aに変化するものであってもよい。

化合物Aまたはその塩は、下記の方法等により製造することができる。

ここでは、便宜上、環Aが



であるとして説明するが、当業者であれば容易に理解できる通り、環Aが



であるものは、これと同様に製造することができる。

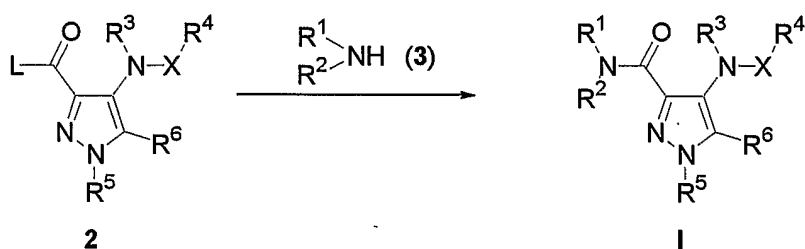
- 5 また、化合物（I）以外の化合物Aも、これに準じた方法で製造することができる。

以下の反応式の略図中の化合物の各記号は、特に断りのない限り前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば、化合物（I）等と同様のものが挙げられる。化合物（I）の製造法について

10 説明する。

化合物（I）は、次の反応式1に記載の方法に従って、化合物（2）と化合物（3）とを、所望により塩基または酸の存在下で反応させることにより製造することができる。

反応式1



15

反応式1中、Lは脱離基であり、他の記号は前記と同意義である。

Lで示される「脱離基」としては、例えば、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ピリジルオキシ、ピラジニルオキシ、N-メチルピリジニウムオキシ）、ハロ

ゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等）、置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ等が挙げられる。「置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）およびニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-ートルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

化合物（2）または化合物（3）は、市販品を容易に入手することができ、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（3）の使用量は、化合物（2）1モルに対し、約1.0ないし10モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン等の第3級アミン類、金属ナトリウム等のアルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

「酸」としては、例えば、メタンスルホン酸、*p*-ートルエンスルホン酸、カン

ファースルホン酸等が挙げられる。

「塩基」の使用量は、化合物（２）に対し、約０．１ないし１０当量、好ましくは０．８ないし２当量である。

「酸」の使用量は、化合物（２）に対し、約０．１ないし１０当量、好ましくは
5 ０．８ないし３当量である。

本反応は、無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、
10 N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。
15 反応温度は約－４０ないし１５０℃、好ましくは０ないし１００℃である。反応時間は通常５分ないし２４時間、好ましくは１０分ないし５時間である。

以上のようにして得られた生成物（Ｉ）は、反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき
20 、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

前記反応に代え別法として、化合物（２）と化合物（３）とを、適当な縮合剤の存在下で反応させても良い。

化合物（３）の使用量は、化合物（２）１モルに対し、約０．８ないし約１０
25 ．０モル、好ましくは、約０．８ないし約２．０モルである。

「縮合剤」としては、例えば、N，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）塩

酸塩等のN, N'-カルボジイミド類、N, N'-カルボニルイミダゾール等のアゾライト類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、シアノリン酸ジエチル、オキシ塩化リン、無水酢酸等の脱水剤、2-クロロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロロメチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩などが用いられる。

縮合剤の使用量は、化合物(2) 1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは、約1.0ないし約2.0モルである。

また所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。「塩基」としては、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(HOBT)・一水和物などが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(2) 1モルに対し、約0.5ないし約5.0モル、好ましくは、約1.0ないし約3.0モルである。

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

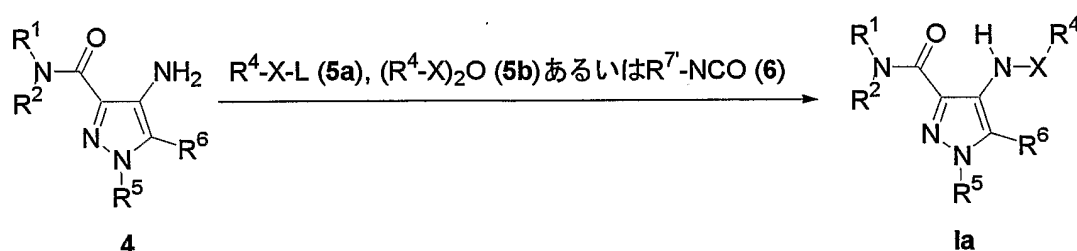
反応時間は通常約10分ないし約72時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし

約100℃である。

生成物は、常法に従って反応混合物から単離でき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

また、化合物（I）に包含される化合物（I a）は、以下の反応式2に記載の方法によっても製造することができる。

反応式2



反応式2中、Lは脱離基を示し、R^{7'}はR⁴で示される置換されていてもよいアミノ基から>NH基を除いた基（すなわち、R⁴で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基）を示し、他の記号は前記と同意義である。

化合物（I a）は、化合物（4）と化合物（5 a）、化合物（5 b）または化合物（6）とを、所望により塩基または酸の存在下で反応させることにより製造することができる。

化合物（5 a）、化合物（5 b）または化合物（6）は、市販品を容易に入手することができ、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物（5 a）、化合物（5 b）または化合物（6）の使用量は、化合物（4）1モルに対し、約0.8ないし10モル、好ましくは約0.8ないし2.0モル、さらに好ましくは約0.9ないし1.2モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、

水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

- 5 「酸」としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

「塩基」の使用量は、化合物(4)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし2当量である。

- 10 「酸」の使用量は、化合物(4)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし3当量である。

本反応は、無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約-40ないし150℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は通常5分ないし24時間、好ましくは10分ないし5時間である。

- 25 以上のようにして得られた生成物(I)は、反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

前記反応に代え別法として、化合物(4)と化合物(5a)とを、適当な縮合

剤の存在下で反応させても良い。

化合物（5 a）の使用量は、化合物（4）1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは、約0.8ないし約2.0モルである。

「縮合剤」としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、
5 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)塩
酸塩等のN, N'-カルボジイミド類、N, N'-カルボニルイミダゾール等の
アゾライト類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノ
リン、シアノリン酸ジエチル、オキシ塩化リン、無水酢酸等の脱水剤、2-クロ
ロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロロメチルピリジニウム
10 ヨージド等の2-ハロゲンピリジニウム塩などが用いられる。

縮合剤の使用量は、化合物（4）1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、
好ましくは、約1.0ないし約3.0モルである。

また所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。「塩
基」としては、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、トリエ
15 チルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチル
アミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロ
リジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、1-ヒドロキシ-1H-ベ
ンゾトリアゾール(HOBt)・一水和物などが挙げられる。塩基の使用量は、
化合物（4）1モルに対し、約0.5ないし約5.0モル、好ましくは、約2.
20 0ないし約3.0モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒
としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、
ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジ
エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、
25 1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、
N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等のアミ
ド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、ジクロロメタン、クロロホル

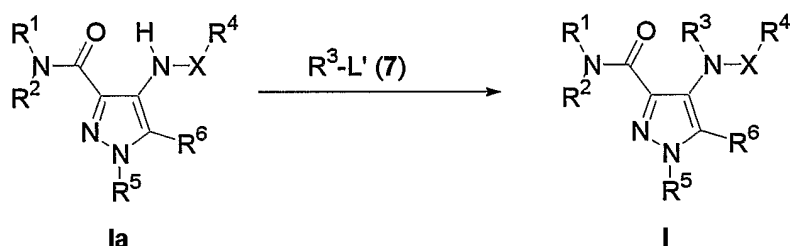
ム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、無水酢酸等の酸無水物類等の溶媒またはこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約10分ないし約48時間、好ましくは約30分ないし約245時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。

生成物は、常法に従って反応混合物から単離でき、通常の方法（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

R^3 が置換されていてもよいアルキル基の場合、化合物(I)は、次の反応式3に記載の方法によって化合物(Ia)より製造することができる。

反応式3



反応式3中、 L' は脱離基であり、他の記号は前記と同意義である。

L' で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-5} アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ等）、置換されていてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい2-チオベンゾチアゾール等が挙げられる。

化合物(I)は、化合物(Ia)と化合物(7)とを、所望により塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

化合物(7)の使用量は、化合物(Ia)1モルに対し約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、

炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (I a) 1モルに対し約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

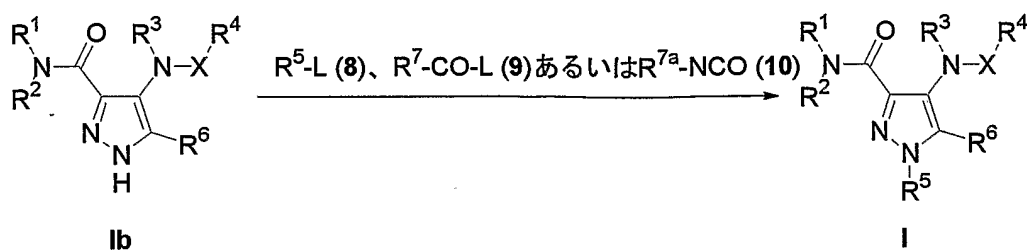
本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

生成物は、常法に従って反応混合物から単離でき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

また化合物 (I) は、化合物 (I) に包含される化合物 (I b) より、以下の反応式4に記載の方法によっても製造することができる。

反応式4



反応式 4 中、記号は前記と同意義である。

化合物 (I) は、 R^5 が置換されていてもよいアルキル基の場合、化合物 (I b) と化合物 (8) とを、所望により塩基の存在下で反応させることにより製造
5 することができる。

化合物 (8) の使用量は、化合物 (I b) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、
10 トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジ
15 ド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (I b) 1 モルに対し約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒
20 としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム

、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類等の溶媒又はこれらの混合溶媒等が好ましい。

反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約200℃、好ましくは約0ないし約150℃である。

生成物は、反応液のままあるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

10 化合物(I)は、R⁵が置換されていてもよいアシル基の場合、化合物(Ib)と化合物(9)ないし化合物(10)とを、所望により塩基または酸の存在下で反応させることにより製造することができる。

化合物(9)ないし化合物(10)の使用量は、化合物(Ib)1モルに対し、約1.0ないし5モル、好ましくは約1.0ないし2.0モルである。

15 「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、金属ナトリウム等の
20 アルカリ金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

「酸」としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。
25

「塩基」の使用量は、化合物(Ib)に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし2当量である。

「酸」の使用量は、化合物（I b）に対し、約0.1ないし10当量、好ましくは0.8ないし3当量である。

本反応は、無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジン、ルチジン、キノリンなどの含窒素芳香族炭化水素類などの溶媒またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は約-40ないし150℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は通常5分ないし24時間、好ましくは10分ないし5時間である。

15 以上のようにして得られた生成物（I）は、反応液のままか粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

前記反応に代え別法として、化合物（I b）と化合物（9）とを、適当な縮合剤の存在下で反応させても良い。

化合物（9）の使用量は、化合物（I b）1モルに対し、約0.8ないし約10.0モル、好ましくは、約0.8ないし約2.0モルである。

「縮合剤」としては、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）塩酸塩等のN,N'-ジカルボイミド類、N,N'-カルボニルイミダゾール等のアゾライト類、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、シアノリン酸ジエチル、オキシ塩化リン、無水酢酸等の脱水剤、2-クロ

ロメチルピリジニウムヨージド、2-フルオロ-1-クロメチルピリジニウムヨージド等の2-ハロゲノピリジニウム塩などが用いられる。

縮合剤の使用量は、化合物(I b) 1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは、約1.0ないし約2.0モルである。

- 5 また所望により、縮合剤とともに、塩基を共存させて反応させてもよい。「塩基」としては、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール(HOBt)・一水和物などが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I b) 1モルに対し、約0.5ないし約5.0モル、好ましくは、約1.0ないし約3.0モルである。

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

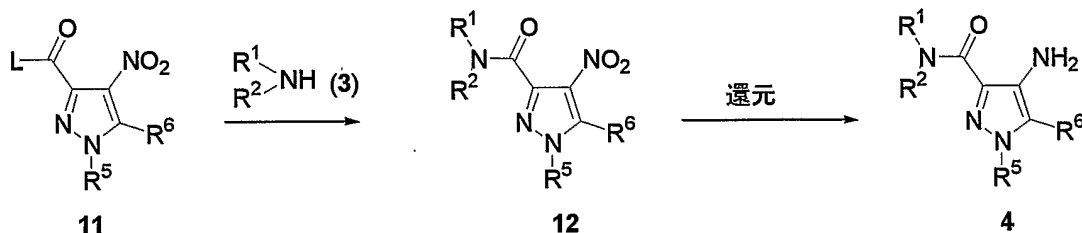
- 反応時間は通常約10分ないし約72時間、好ましくは約30分ないし約24時間である。反応温度は通常約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし
25 約100℃である。

生成物は、反応液のままあるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段(例、再

結晶、蒸留、クロマトグラフィー等)により容易に精製することができる。

上記化合物(4)は、自体公知の方法、例えば、J. Med. Chem., 35, 917-912 (1992)に記載の方法または反応式5に記載の方法によって製造することができる。

5 反応式5



化合物(11)は、市販品を用いるか、あるいはそれ自体公知の方法、例えば、Chemistry of Heterocyclic Compounds, 19, 1326-1330 (1983)やRussian Chemical Bulletin (English Translation), 42, 1861-1864 (1993)に記載の方法およびそれに準じた方法により製造される。化合物(12)は、反応式1に記載の方法と同様にて化合物(11)を化合物(3)と反応させることにより製造され、次いで還元反応により化合物(4)を製造することができる。

接触還元法では、化合物(12)を水素雰囲気下、金属触媒と反応させることにより化合物(4)を製造することができる。所望により適当な酸触媒を加えても良い。

「金属触媒」としては、ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム付活性炭等が用いられる。「金属触媒」の使用量は、それぞれ化合物(12)に対して、通常約0.1ないし約1000重量%、好ましくは約1ないし約20重量%である。

「酸触媒」としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸などが用いられる。「酸触媒」の使用量は、それぞれ化合物(12)1モルに対し、約0.01ないし過剰量で

ある。

本反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサンなどの炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；酢酸等の有機酸類；水等などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。水素圧は通常約1ないし約100気圧、好ましくは約1ないし約5気圧である。反応時間は通常約30分ないし約48時間、好ましくは約1ないし24時間である。反応温度は通常約0ないし約120℃、好ましくは約20ないし約80℃である。

生成物は、触媒を除いた後、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）により容易に精製することができる。

15 有機シリル試薬（アルキルシラン試薬）を用いる方法では、化合物（4）は、化合物（12）をアルキルシラン試薬および酸と反応させることにより製造することができる。

アルキルシラン試薬としては、例えば、トリエチルシラン、フェニルジメチルシラン等が用いられる。「アルキルシラン試薬」の使用量は、それぞれ化合物（12）1モルに対し、約0.8ないし約20モル、好ましくは、約1ないし約5モルである。

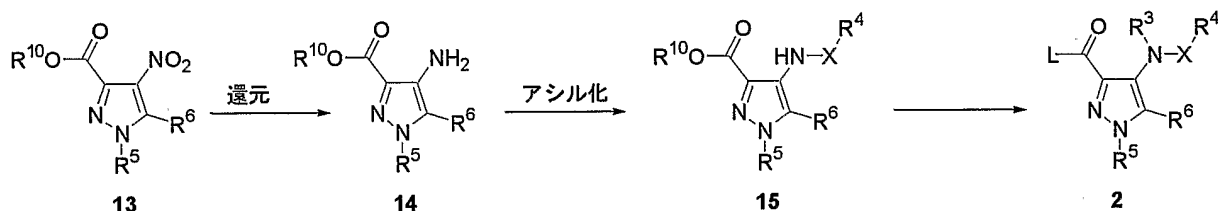
酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸が用いられる。酸の使用量は、それぞれ化合物（12）1モルに対し、約0.1ないし過剰量である。

25 本反応は、無溶媒または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン、ヘキサン等の炭化水素

類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類等などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

上記化合物（2）は、自体公知の方法、例えば、Indian J. Chem. Sect. B, 28, 782-785 (1989) や Bull. Chem. Soc. Jpn., 52, 208-211 (1979) の記載に準じた方法または反応式6に記載の方法によって製造することができる。

反応式6



10 反応式6中、R¹⁰は置換されていてもよいアルキル基を示し、他の記号は前記と同意義である。

化合物（13）は、市販品を用いるか、あるいはそれ自体公知の方法、例えば、Indian J. Chem. Sect. B, 28, 56-60 (1989) や Tetrahedron, 3, 209-224 (1958) の記載に準じた方法により製造される。

化合物（14）は、反応式5に記載の方法と同様に化合物（13）を還元することにより製造することができる。

化合物（15）は、反応式2および3と同様の方法にて化合物（14）をアシル化することにより製造することができる。

20 化合物（2）は、塩基性ないしは酸性条件下もしくは通常用いられる方法にて、化合物（15）のエステル基をカルボキシル基とすることにより製造することができる。また必要に応じて、例えば、日本化学会編 新実験科学講座14巻の記載に準じた方法などにより、活性エステル、酸無水物、酸ハロゲン化物などにより製造することができる。

前記化合物（I）の原料化合物は、塩を形成していてもよく、反応が達成される限り特に限定されないが、例えば、前記化合物（I）等が形成していてもよい塩と同様の塩等が用いられる。

化合物（I）の配置異性体（E，Z体）については、異性化が生じた時点で、
5 例えば、抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができ、純粋な化合物を製造することができる。また、新実験化学講座14（日本化学会編）、第251ないし253頁、第4版実験化学講座19（日本化学会編）、第273ないし274頁記載の方法およびそれに準じる方法に従って、加熱、酸触媒、遷移金属錯体、金属触媒、ラジカル種触媒、光照
10 射あるいは強塩基触媒等により二重結合の異性化を進行させ、対応する純粋な異性体を得ることもできる。

なお、化合物（I）は置換基の種類如何によっては立体異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

化合物（I）は水和物であっても非水和物であってもよい。

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

上記反応によって、目的物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩
20 に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物（I）は、公知の手段、例えば、転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。

なお、化合物（I）が、コンフィギュレーションアルアイソマー（配置異性体
25 ）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物（I）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離す

ることができる。

また、前記各反応において、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等の官能基が存在している場合には、ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基を導入した後に反応に供してもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去するこ

5 とにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、ホルミルまたはそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。

10 。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられる。置換基の数は、例えば、1 ないし 3 個程度である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法または還元反応が用いられる。

このようにして得られる化合物A、その他の反応中間体およびその原料化合物は、反応混合物から自体公知の方法、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー（分取用HPLC）、中圧分取液体クロマトグラフィー（中圧分取LC）等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物 A の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば、化合物 A が塩基性化合物である場合には無機酸又は有機酸を加えることによって、あるいは化合物 A が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによって製造することができる。

化合物Aに光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれ

ら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造することもできる。

化合物Aが、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物Aがラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体およびR体に分離することができる。

化合物Aに立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合およびそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物Aは水和物であってもよく、水和物および非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。また、化合物Aは同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

本発明のGSK-3阻害剤は、GSK-3を選択的に阻害し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。本発明のGSK-3阻害剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、優れたGSK-3選択的阻害作用を示し、（経口）吸収性、（代謝）安定性等にも優れるため、GSK-3関連病態または疾患、例えば、代謝疾患（例えば、糖尿病（1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、耐糖能不全、肥満、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、脂質代謝異常（高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）など）、循環器疾患（例えば、高血圧症、心肥大、狭心症、動脈硬化など）、炎症性疾患（例えば、アレルギー、喘息、リュウマチなど）、肝硬炎、アルコール性肝炎、骨粗しょう症の予防と治療および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

神経疾患領域においては、神経幹細胞分化促進作用を有する。このことなどから、アルツハイマー病、軽度認知障害（MCI）、ハンチントン舞踏病、パーキ

ンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、小脳脊髄変性症、Pick病、末梢神経障害等の神経変性疾患や統合失調症、うつ病、不安症、躁うつ病、PTSD（心的外傷後ストレス障害；以下PTSDと略称することがある）などの精神疾患の予防・治療剤として用いられる。また細胞保護作用・機能再生作用により、脳梗塞、心筋梗塞などの虚血性疾患の予防・治療剤として用いることができる。なかでも好ましくは、糖尿病または神経変性疾患の予防・治療剤である。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

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

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

25 また、上記報告によれば、耐糖能異常とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上2

00mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

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

本発明の化合物Aを上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、ザナペジル（TAK-147）等）、抗痴呆剤（メマンチン等）、 β アミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制剤、 β セクレターゼ阻害剤（例、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N,N-ジメチルアミノ）メチルテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N,N-ジプロピルアミノ）メチルテトラリン、2-（N,N-ジメチルアミノ）メチル-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N,N-ジエチルアミノ）エチル〕テトラリン、2-〔2-（N,N-ジメチルアミノ）エチル〕-6-（4'-メチルビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、2-〔2-（N,N-ジメ

チルアミノ) エチル] - 6 - (4' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メトキシ
 テトラリン、6 - (2' , 4' - ジメトキシビフェニル - 4 - イル) メトキシ -
 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、6 - [4 - (1,
 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) フェニル] メトキシ - 2 - [2 - (N, N
 5 - ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、6 - (3' , 4' - ジメトキシビフェ
 ニル - 4 - イル) メトキシ - 2 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチル] テ
 トラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM99-2 (WO01
 /00663))、 γ セクレターゼ阻害作用剤、 β アミロイド蛋白凝集阻害作用
 剤 (例、PTI-00703、ALZHEMED (NC-531)、PPI-3
 10 68 (特表平11-514333)、PPI-558 (特表平2001-500
 852)、SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289))、 β アミロイドワクチン、 β アミロイド分解酵素等、
 脳機能賦活薬 (例、アニラセタム、ニセルゴリン等)、他のパーキンソン病治療
 薬 [(例、ドーパミン受容体作動薬 (L - ドーパ、ブロモクリプテン、パーゴラ
 15 イド、タリペキソール、プラシペキソール、カベルゴリン、アダマンタジン等)
 、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬 (デプレニル、セルジリン (セレギリン)
)、レマセミド、リルゾール等)、抗コリン剤 (例、トリヘキシフェニジル、ビ
 ペリデン等)、COMT阻害剤 (例、エンタカポン等)]、筋萎縮性側索硬化症
 治療薬 (例、リルゾール等、神経栄養因子等)、痴呆の進行に伴う異常行動、徘徊
 20 等の治療薬 (例、鎮静剤、抗不安剤等)、アポトーシス阻害薬 (例、CPI-
 1189、IDN-6556、CEP-1347等)、神経分化・再生促進剤 (例、
 レテプリニム、キサリプロデン (Xaliprodien; SR-57746-A)、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、
 5, 6 - ジメトキシ - 2 - [2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2,
 25 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル] イソ
 インドリン、5, 6 - ジメトキシ - 2 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2,
 2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5

ーイル] イソインドリン、6- [3- (4-イソプロピルフェニル) -2, 2,
 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]
 -6, 7-ジヒドロ-5H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] イソインドール
 およびその光学活性体、塩、水和物等)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミ
 5 トリプチリン、イミプラミン、トラマドル等)、抗てんかん薬(例、ラモトリジ
 ン等)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン等)、非ステロイド性抗炎症薬(例、
 メロキシカム、テオキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ
 、ロフェコキシブ、アスピリン、インドメタシン等)、疾患修飾性抗リウマチ薬
 (DMARDs)、抗サイトカイン薬(TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬な
 10 ど)、ステロイド薬(例、デキサメサゾン、ヘキサストロール、酢酸コルチゾン
 等)、尿失禁・頻尿治療剤(例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩
 酸プロピペリン等)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、(クエン酸)シルデナ
 フィル等)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン等)、抗不整脈薬(例、メ
 キシレチン等)、性ホルモンまたはその誘導体(例、プロゲステロン、エストラ
 15 ジオール、安息香酸エストラジオール等)、骨粗鬆症治療剤(例、アルファカル
 シドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、
 イブリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水
 和物、インカドロン酸二ナトリウム等)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシ
 ウム受容体拮抗薬等が挙げられる。とりわけ、6- (4-ビフェニル) メトキ
 20 シー-2- [2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル] テトラリン塩酸塩・一水和
 物等のβセクレターゼ阻害作用剤などとの併用が好ましい。

また胚性幹細胞および神経組織より調製した神経幹細胞・神経前駆細胞もしくは
 は胎児神経組織の移植法との併用、さらにかかる移植後の免疫抑制剤等の薬剤と
 の併用が挙げられる。

25 糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から抽出され
 た動物インスリン製剤;大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトイ
 ンスリン製剤;インスリン亜鉛;プロタミンインスリン亜鉛;インスリンのフラ

- グメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤〔例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の
- 5 化合物（例えば、（E）-4-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、NN-622、AZ-242、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、BM-13-1258、MBX-102、GW-1536等〕、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート
- 10 等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕
- 15 、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害
- 20 剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLUT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、神経栄養因子産生・分泌促進剤〔例、W

25

〇〇 1 / 1 4 3 7 2 に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4
 - (4-クロロフェニル) - 2 - (2-メチル-1-イミダゾリル) - 5 - [3
 - (2-メチルフェノキシ) プロピル] オキサゾールなど)]、PKC阻害剤（
 例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、
 5 ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド（ALT766）、
 EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例
 、チアプリド、メキシレチン等）が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害薬（例、プラ
 バスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチ
 ン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれ
 10 らの塩（例、ナトリウム塩等）など）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブ
 ラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィ
 ブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフ
 ィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフ
 15 ィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど）、スクアレン合成酵素
 阻害剤（例、WO97/10224に記載の化合物、例えば、N-[[(3R,
 5S) - 1 - (3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 7-クロロ-5
 - (2, 3-ジメトキシフェニル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒド
 ロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸
 20 など）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ、エフルシマイブなど）、陰イオン
 交換樹脂（例、コレステラミンなど）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、
 ニコモール、ニセリトロールなど）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（
 例、ソイステロール、ガンマオリザノールなど）などが挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナ
 25 ラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン
 シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン
 、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニ

フェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など)、クロニジン等が挙げられる。

- 抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、
- 5 フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサ
- ンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレック
- ス等)、臍リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 β 3アゴニスト(例、C
- L-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226
- 552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプ
- 10 チド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレ
- シストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙
- げられる。

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

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

ましい。

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

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウムなど）、ワルファリン（例、ワルファリンカルシウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバンなど）、血栓溶解薬（例、
10 ウロキナーゼ、チソキナーゼ、アルテプラゼ、ナテプラゼ、モンテプラゼ、パミテプラゼなど）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、塩酸サルボグレラートなど）などが挙げられる。

悪液質改善薬剤としては、例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、
20 オンコスタチンMに対する抗体などが挙げられる。

さらに、本発明の化合物Aを上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例、抗体

、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンⅠⅠに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。その他、GHやIGFなどの成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ BデコイなどのDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、脾再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（人工血管や心筋細胞シート）と併用することも可能である。

本発明の化合物Aまたはその塩は、そのままあるいは薬理学的に許容し得る担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。薬理学的に許容し

得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用

5 いることもできる。

化合物Aまたはその塩を含有する本発明の医薬は、経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、

10 、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸－グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせて徐放性製剤とすることも有効である。

本発明の医薬中の化合物Aまたはその塩の含有量は、医薬製剤の形態に応じて

15 相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

化合物Aまたはその塩を上記の剤形に製する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用

20 いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の担体、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等の各種製剤添加物等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物Aまたはその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤および顆粒剤に製する場合

25 には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤およびカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化

剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、ショ糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

- 5 結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

- 10 滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

- 15 界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

- 20 更に、化合物Aまたはその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量添加することができる。

- 化合物Aまたはその塩を含有する本発明の医薬は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、糖尿病、神経変性疾患などの患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は有効成分（化合物Aまたはその塩）として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし300
- 25

mg、さらに好ましくは約10ないし200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

本発明の化合物Aまたはその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば、注射剤）の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、
5 投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.01～約50mg、より好ましくは約0.01～約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォoresis経皮
10 剤などが含まれる。かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物Aまたはその塩を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例
15 えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などが挙げられ、溶解補助剤（例えば、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなど）などと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩
20 衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の化合物と他の薬剤を併用する場合、本発明の化合物と併用薬剤の投与
25 形態は特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていけばよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明の化合

- 物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）
- ５）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、
- １０ 組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明の化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

実施例

- 本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、
- １５ また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。％は、収率については $\text{mol/mol}\%$ を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒については体積％を、その他については重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。
- ２０

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルット (doublet)

- ２５ dd : ダブルット オブ ダブルッツ (doublet of doublets)

dt : ダブルット オブ トリプレッツ (doublet of triplets)

l e t s)

t : トリプレット (t r i p l e t)

q : カルテット (q u a r t e t)

s e p t e t : セプテット

5 m : マルチプレット (m u l t i p l e t)

b r : ブロード (b r o a d)

J : カップリング定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t)

H z : ヘルツ (H e r t z)

C D C l ₃ : 重クロロホルム

10 D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

T H F : テトラヒドロフラン

D M F : ジメチルホルムアミド

15 H O B t : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

W S C : 1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

塩酸塩

L C - M S : 液体クロマトグラフィー-質量分析スペクトル

E S I : エレクトロスプレーイオン化法

20 参考例 1

4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

メタノール (90 mL) に塩化アセチル (9 mL) を滴下した混合物に 4-ニ
トロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (9.00 g, 57.3 mmol) を
加え、室温で 16 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残さにメタノールを加えて
25 減圧下濃縮する操作を 2 度繰り返した。残さをメタノールおよび酢酸エチルで希
釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH を 8~9 に調節し、酢酸エチ
ルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

減圧下に溶媒を留去することにより標題化合物 9.83 g (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) : δ 3.98 (3H, s), 8.28 (1H, s)。

5 参考例 2

4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 1 で得た 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (9.63 g, 56.3 mmol)、10%パラジウム/炭素 (1.00 g) およびメタノール (150 mL) の混合物を、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。触媒をろ過後、減圧下に溶媒を留去することにより標題化合物 7.87 g (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.93 (3H, s), 4.08 (2H, br s), 7.25 (1H, s)。

参考例 3

15 N-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (6.50 g, 41.4 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物に、イソプロピルアミン (4.7 mL, 55 mmol)、HOBt (6.71 g, 50 mmol) および (3-ジメチルアミノプロピル) エチルカルボジイミド塩酸塩 (9.52 g, 50 mmol) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液に 5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5%クエン酸水溶液、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去することにより標題化合物 5.72 g (収率 70%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) : δ 1.14 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.91–4.17 (1H, m), 8.45–8.65 (1H, br m), 8.76 (1H, br s)。

参考例 4

4-ニトロ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール

参考例 3 と同様にして、ピロリジンを用いて標題化合物を得た。収率 74%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) : δ 1.79-1.91 (4
5 H, m), 3.19 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 8.90 (1H, brs)。

参考例 5

N-シクロペンチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 3 と同様にして、シクロペンチルアミンを用いて標題化合物を得た。収
10 率 71%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.45-1.67 (6H, m), 1.
82-1.89 (2H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 8.50-8.
.90 (2H, brm)。

参考例 6

15 4-ニトロ-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 3 と同様にして、アニリンを用いて標題化合物を得た。収率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) : δ 7.14 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.37-7.41 (2H, m), 7.69 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.90 (1H, brs), 10.70 (1H, brs)。

20 参考例 7

N-ベンジル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 3 と同様にして、ベンジルアミンを用いて標題化合物を得た。収率 82%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.47 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$)
25 , 7.22-7.35 (5H, m), 8.70-8.90 (1H, brm), 9.
.17 (1H, brs)。

参考例 8

4-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例3と同様にして、2-フェニルエチルアミンを用いて標題化合物を得た。収率81%。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) : δ 2.83 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.35-3.52 (2H, m), 7.18-7.35 (5H, m), 8.65-8.90 (2H, br m)。

参考例9

10 N-(2-フリルメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例3と同様にして、フルフリルアミンを用いて標題化合物を得た。収率78%。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) : δ 4.46 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.32-6.34 (1H, m), 6.41-6.44 (1H, m), 7.61-7.62 (1H, m), 8.70-8.90 (1H, br m), 9.15 (1H, br s)。

参考例10

4-アミノ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 参考例2で得た4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (5.39 g, 38.2 mmol) および40%メチルアミン/メタノール溶液 (25 mL) の混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を減圧下濃縮後、残さにメタノールを加えて減圧下濃縮する操作を2度繰り返した後、残さにメタノールおよび活性炭 (4.5 g) を加えた。濾過後、減圧下に溶媒を留去することにより標題化合物5.31 g (収率99%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz) : δ 2.71 (3H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.58 (2H, br s), 7.09 (1H, s), 7.72-7.86 (1H, br m)。

参考例 1 1

4-アミノ-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 3 で得た N-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (5.42 g, 32.2 mmol)、10%パラジウム炭素 (1.0 g) およびメタノール (200 mL) の混合物を水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、減圧下に溶媒を留去することにより標題化合物 4.48 g (収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.13 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.96–4.11 (1H, m), 4.56 (2H, brs), 7.08 (1H, s), 7.46 (1H, brd, $J=8.1\text{ Hz}$)。

参考例 1 2

3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-アミン

参考例 1 1 と同様にして、参考例 4 で得た 4-ニトロ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾールを用いて標題化合物を得た。収率 92%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) : δ 1.72–7.97 (4H, m), 3.42 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.86 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.70 (2H, brs), 7.11 (1H, s)。

参考例 1 3

4-アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 1 1 と同様にして、参考例 5 で得た N-シクロペンチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 96%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.40–1.95 (8H, m), 4.10–4.23 (1H, m), 4.57 (2H, brs), 7.08 (1H, s), 7.55 (1H, brd, $J=7.8\text{ Hz}$)。

参考例 1 4

4-アミノ-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 11 と同様にして、参考例 6 で得た 4-ニトロ-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 93%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.70 (2H, brs), 7.03 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 7.26–7.31 (2H, m), 7.79 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.74 (1H, brs)。

参考例 15

4-アミノ-N-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

10 参考例 11 と同様にして、参考例 7 で得た N-ベンジル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 98%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) : δ 4.38 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 4.59 (2H, brs), 7.11 (1H, s), 7.20–7.31 (5H, m), 8.43 (1H, brt, $J=6.2\text{ Hz}$)。

15 参考例 16

4-アミノ-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 参考例 11 と同様にして、参考例 8 で得た 4-ニトロ-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 99%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) : δ 2.80 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.40–3.47 (2H, m), 4.59 (2H, brs), 7.08 (1H, s), 7.16–7.32 (5H, m), 7.80–7.90 (1H, brm)。

25 参考例 17

4-アミノ-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 11 と同様にして、参考例 9 で得た N-(2-フリルメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 68%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.37 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$)
 5, 4.58 (2H, brs), 6.19 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 6.36-6.37 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=0.9\text{ Hz}$), 8.22 (1H, brt, $J=6.2\text{ Hz}$)。

参考例 18

4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

10 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (10.0 g, 63.7 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に、塩化チオニル (5.1 mL, 70.0 mmol) を 0°C で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さを酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物
 15 9.9 g (収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.06 (3H, s), 8.51 (1H, s)。

参考例 19

1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

20 参考例 20

1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

参考例 18 で得た 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (2.0 g, 11.7 mmol)、ヨウ化メチル (2.0 g, 14.0 mmol)、炭酸カリウム (1.62 g, 11.7 mmol) およびアセトン (60 mL) の
 25 混合物を 30°C で 5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 4:1~1

: 1) により精製し、標題化合物の 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (R_f 値 0.43) 0.95 g (収率 44%) と標題化合物の 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (R_f 値 0.71) 0.61 g (収率 28%) を得た。

5 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.99 (3H, s), 4.01 (3H, s), 8.13 (1H, s)。

1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s)
 10) , 8.01 (1H, s)。

参考例 21

1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 19 で得た 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (0.95 g, 5.1 mmol) と THF (25 mL) -メタノール (15 5 mL) との混合物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。混合物を塩酸で酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 0.69 g (収率 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 4.08 (3H, s), 8.28 (1H, s)
 20) 。

参考例 22

N-シクロペンチル-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 21 で得た 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (25 0.56 g, 3.3 mmol)、シクロペンチルアミン (0.31 g, 3.6 mmol)、HOBt (0.53 g, 3.9 mmol) およびWSC (0.75 g, 3.9 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。混

合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル 1 : 1）により精製し、標題化合物 0.71 g（収率 91%）を得た。融点 176 – 177°C（酢酸エチルーヘキサン）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.56–1.75 (6H, m), 2.04–2.08 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.42–4.48 (1H, m), 8.22 (1H, s)。

参考例 23

10 4-アミノ-N-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 22 で得た N-シクロペンチル-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.61 g, 2.6 mmol)、ギ酸アンモニウム (0.65 g, 10.2 mmol)、10%パラジウム炭素 (200 mg) およびエタノール (20 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、65°C で 4 時間撹拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、標題化合物 0.44 g（収率 71%）を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47–1.75 (6H, m), 1.98–2.09 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.30–4.37 (1H, m), 6.91 (1H, s)。

参考例 24

1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

25 参考例 21 と同様にして、参考例 20 で得た 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルを用い、標題化合物を得た。収率 95%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 4.29 (3H, s), 8.21 (1H, s)。

参考例 2 5

N-シクロペンチル-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

参考例 2 2 と同様にして、参考例 2 4 で得た 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロペンチルアミンを用い、標題化合物を得た。収率 4 7 %。融点 1 3 7 - 1 3 8 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 5 5 - 1. 8 1 (6 H, m), 2. 0 2 - 2. 1 3 (2 H, m), 4. 1 8 (3 H, s), 4. 3 6 - 4. 4 5 (1 H, m), 8. 1 8 (1 H, s)。

10 参考例 2 6

4-アミノ-N-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

参考例 2 3 と同様にして、参考例 2 5 で得た N-シクロペンチル-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率 8 2 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 4 6 - 1. 7 5 (6 H, m), 1. 9 8 - 2. 0 9 (2 H, m), 4. 1 4 (3 H, s), 4. 3 1 - 4. 3 8 (1 H, m), 7. 2 0 (1 H, s)。

参考例 2 7

20 4-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 1 8 で得た 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (5. 0 g, 29. 0 mmol) およびトリエチルアミン (4. 5 mL, 32. 0 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、塩化トリチル (8. 9 g, 32. 0 mmol) を 0 °C で加え、室温で 4 時間攪拌した。混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 9 : 1) により精製し、標題化合物 7

． 3 g（収率 61％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.28 (3H, s), 7.14–7.19 (5H, m), 7.30–7.35 (10H, m), 8.11 (1H, s)。

参考例 28

5 4-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 27 で得た 4-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (7.3 g, 17.7 mmol)、ギ酸アンモニウム (4.45 g, 70.8 mmol)、10%パラジウム炭素 (1.8 g) およびエタノール (220 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下、65℃で2時間撹拌した。触媒をろ過
10 にて除き、ろ液の溶媒を減圧下留去し、標題化合物 6.8 g（収率 95％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.84 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.10–7.16 (5H, m), 7.24–7.31 (10H, m)。

参考例 29

15 4-((ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 28 で得た 4-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (6.8 g, 17.7 mmol)、ピラジンカルボン酸 (2.4 g, 19.4 mmol)、HOBt (2.9 g, 21.2 mmol) およびWSC (20 4.1 g, 21.2 mmol) のDMF (115 mL) 溶液を室温で2時間撹拌した。混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残さをジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 7.5 g（収率 87％）を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.89 (3H, s), 7.10–7.13 (5H, m), 7.41–7.46 (10H, m), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, m), 8.96 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.25 (1H

, s), 11.0 (1H, s)。

参考例 30

4-(メチル(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

- 5 参考例 29 で得た 4-(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (2.0 g, 4.1 mmol) の DMF (75 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%流動パラフィン分散物, 0.18 g, 4.5 mmol) を 0℃ にて加え、同温で 20 分間、室温で 15 分間攪拌した。この溶液を 0℃ に冷却し、ヨウ化メチル (0.28 mL, 4.5 mmol) を加え、60℃ で一昼夜攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) により精製し、標題化合物 0.91 g (収率 44%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.40 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.94-6.97 (5H, m), 7.23-7.30 (10H, m), 8.30 (1H, dd, $J=1.5\text{ Hz}$ and $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d; $J=2.4\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)。

参考例 31

- 20 4-(メチル(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 21 と同様にして、参考例 30 で得た 4-(メチル(ピラジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを用い、標題化合物を得た。収率 95%。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.42 (3H, s), 6.96-6.99 (5H, m), 7.26-7.34 (11H, m), 8.32 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.88 (1H, s)

。

参考例 3 2

4-アミノ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 2 1 と同様にして、参考例 2 7 で得た 4-ニトロ-1-トリチル-1H-
5 -ピラゾール-3-カルボン酸メチルを用い、標題化合物を得た。収率 9 5 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7. 1 4-7. 1 9 (5H, m), 7. 3 0-7. 3 5 (10H, m), 8. 0 9 (1H, s)。

参考例 3 3

10 N-シクロペンチル-4-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 2 2 と同様にして、参考例 3 2 で得た 4-アミノ-1-トリチル-1H-
-ピラゾール-3-カルボン酸とシクロペンチルアミンを用い、標題化合物を得
た。収率 9 3 %。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 4 4-1. 7 2 (6H, m), 1. 9 8-2. 0 7 (2H, m), 4. 3 3-4. 4 0 (1H, m), 7. 0 9-7. 1 3 (6H, m), 7. 3 2-7. 4 1 (10H, m), 8. 1 0 (1H, d, $J = 1. 2 \text{ Hz}$)。

参考例 3 4

20 N-シクロペンチル-N-メチル-4-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 3 0 と同様にして、参考例 3 3 で得た N-シクロペンチル-4-ニトロ-
-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドとヨウ化メチルを用い、
、標題化合物を得た。収率 8 5 %。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 3 5-1. 7 0 (8H, m), 2. 9 6 (3H, s), 3. 6 4-3. 7 5 (1H, m), 7. 1 2-7. 1 8 (5H, m), 7. 3 1-7. 3 9 (10H, m), 8. 1 7 (1H, s)。

参考例 3 5

4-アミノ-N-シクロペンチル-N-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例23と同様にして、参考例34で得たN-シクロペンチル-N-メチル-4-ニトロ-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、
5 標題化合物を得た。収率95%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25-1.74 (8H, m), 2.92 (3H, s), 3.64-3.75 (1H, m), 7.13-7.18 (5H, m), 7.26-7.33 (10H, m), 6.86 (1H, s)。

参考例36

10 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例2で得た4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (3.00 g, 21.3 mmol)、2-ピリジンカルボン酸 (2.88 g, 23.4 mmol)、HOBt (3.46 g, 25.6 mmol) およびWSC (4.91 g, 25.6 mmol) のDMF (75 mL) 溶液を室温で終夜撹拌した。混合液を水で希釈し、生じた白色沈殿をろ取した。これを減圧乾燥し、標題化合物
15 3.03 g (収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 3.92 (3H, s), 7.65-7.77 (1H, m), 8.09 (1H, dt, $J=1.3\text{ Hz}$ and 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 11.20 (1H, s), 13.60 (1H, s)。
20

参考例37

25 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例36で得た4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (3.00 g, 12.2 mmol) のTHF (150 mL) /メタノール (30 mL

溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液（18 mL）を加え、50℃で終夜攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、1規定塩酸水溶液を用いて、pHを6-7に調節した。生じた白色固体をろ取し、これを減圧乾燥し、標題化合物1.31 g（収率46%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.67-7.72 (1H, m), 8.09 (1H, dt, $J=1.3\text{ Hz}$ and 7.6 Hz), 8.18 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 11.13 (1H, s), 13.52 (2H, br)。

参考例38

- 10 6-((2-アミノエチル)アミノ)ニコチノニトリル

エチレンジアミン（182 mL）に6-クロロニコチノニトリル（12.5 g, 90.6 mmol）を15分間かけて徐々に加えた。室温で2時間攪拌した後、炭酸カリウム（50.1 g, 362 mmol）を加え、さらに30分間攪拌した。不溶物をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮した。残さにDMF（100 mL）を加え、さらに減圧濃縮した。得られた白色固体を酢酸エチルで洗浄した後、減圧乾燥し、標題化合物9.57 g（収率65%）を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.97 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.43 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$ and 8.7 Hz), 8.36 (20 1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)。

参考例39

4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

- 参考例1で得た4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル（27.4 g, 160 mmol）とp-トルエンスルホン酸・一水和物（3.04 g, 16 mmol）とのクロロホルム溶液（275 mL）に2,3-ジヒドロピラン（19.0 mL, 330 mmol）を0℃にて加え、混合物を室温に昇温し、3

時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノン酢酸エチル 2 : 1）で精製して、標題化合物 34.8 g（収率 85%）を淡黄色の油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.62–1.77 (3H, m), 1.83–2.04 (2H, m), 2.15–2.27 (1H, m), 3.68–3.76 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.03–4.13 (1H, m), 5.43 (1H, dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.1 Hz), 8.38 (1H, s)。

参考例 40

- 10 4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 39 で得た 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (12.8 g, 50 mmol) と 10%パラジウム炭素 (50%含水, 1.28 g) とエタノール (125 mL) との混合液を、水素雰囲気下室温にて 24 時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物を油状物として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.51–1.66 (3H, m), 1.91–2.01 (3H, m), 3.59–3.68 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.00–4.04 (1H, m), 5.29 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$) , 7.16 (1H, s)。
- 20

参考例 41

4-(3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

- 参考例 36 と同様にして、参考例 40 で得た 4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルと 3-アセトアミド安息香酸とを用いて標題化合物を得た。収率 57%。
- 25

参考例 42

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例41で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(10.82g, 28.0mmol)のTHF(70mL)溶液に2
5 規定水酸化ナトリウム水溶液(77mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を6規定塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さをメタノール-酢酸エチルより結晶化し、標題化合物8.07g(収率77%)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.49-1.79 (3H, m), 1.88-2.17 (3H, m), 2.08 (3H, s), 3.59-3.75 (1H, m), 3.87-4.01 (1H, m), 5.54 (1H, dd, $J=2.3$, 9.6Hz), 7.42-7.56 (2H, m), 7.75-7.89 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.45 (1H, s), 10.00 (1H, s),
15 s), 10.22 (1H, s)。

参考例43

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸

参考例42で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1-
20 -(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(7.45g, 20mmol)とエタノール(50mL)との混合物にp-トルエンスルホン酸・一水和物(7.61g, 40mmol)を加え、60℃にて3時間撹拌した。結晶をろ取し、エタノール、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物8.05g(収率60%)を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.44-7.55 (4H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.29 (1

H, s), 9.92 (1H, s), 10.21 (1H, s)。

参考例 4 4

N-シクロペンチル-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラジン-3-カルボキサミド

- 5 5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.4 g, 2.34 mmol) とシクロペンチルアミン (0.3 mL, 3.04 mmol) との DMF (10 mL) 溶液に、WSC (0.60 g, 3.51 mmol) と HOBt (0.54 g, 3.51 mmol) とを加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製して、標題化合物 156 mg (収率 28%) を結晶として得た。融点 163-165℃。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.50-1.85 (6H, m), 2.20-2.20 (2H, m), 2.60 (3H, s), 4.35-4.50 (1H, m), 9.08 (1H, brs), 11.55 (1H, brs)。

15

参考例 4 5

N-シクロペンチル-5-エチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

- 5-エチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.25 g, 1.35 mmol) とシクロペンチルアミン (0.17 mL, 1.76 mmol) との DMF (10 mL) 溶液に、WSC (0.39 g, 2.03 mmol) と HOBt (0.31 g, 2.03 mmol) とを加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製して、標題化合物 96.9 mg (収率 28%) を結晶として得た。融点 156-157℃。
- 20
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1

. 50–1. 90 (6H, m), 2. 00–2. 20 (2H, m), 3. 02 (2H, q, $J=7. 5\text{ Hz}$), 4. 35–4. 50 (1H, m), 9. 08 (1H, br s), 11. 65 (1H, br s)。

参考例 4 6

5 4-((6-メチルピリジン-2-イル) カルボニル) アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 3 9 で得た 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (9. 30 g, 36. 5 mmol) とギ酸アンモニウム (10 g) とメタノール (150 mL) との混合液に、10%パラジウム炭素 (50%含水, 0. 8 g) を加えて 24 時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧留去して、4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを油状物として得た。本油状物と 6-メチルピコリン酸 (5. 0 g, 36. 5 mmol) との DMF (100 mL) 溶液に、WSC (6. 88 g, 40 mmol) と HOBt (5. 41 g, 40 mmol) とを加えて室温で 14 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、標題化合物 9. 02 g (収率 72%) を結晶として得た。融点 100–102℃。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1. 50–1. 80 (3H, m), 1. 95–2. 20 (3H, m), 2. 62 (3H, s), 3. 60–3. 80 (1H, m), 3. 95 (3H, s), 3. 90–4. 00 (1H, m), 5. 57 (1H, d, $J=9. 6\text{ Hz}$), 7. 55–7. 65 (1H, m), 7. 95–8. 05 (2H, m), 8. 56 (1H, s), 11. 20 (1H, s)。

参考例 4 7

4-((6-メチルピリジン-2-イル) カルボニル) アミノ)-1-(テト

ラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例46で得た4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(8.8g, 25.6mmol)のTHF-メタノール(80-40mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(25.6mL)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液に6規定塩酸(8.53mL)を加えて中和した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取し、標題化合物7.75g(収率92%)を得た。融点305-310℃(分解)。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 1.50-1.80 (3H, m), 1.85-2.15 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=7.2Hz), 7.53 (1H, t, J=4.4Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.51 (1H, s), 11.31 (1H, s), 13.47 (1H, s)。

15 参考例48

4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例39で得た4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル(7.66g, 30mmol)とギ酸アンモニウム(10g)とメタノール(100mL)との混合液に、10%パラジウム炭素(50%含水, 0.77g)を加えて14時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧留去して、4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを油状物として得た。本油状物と安息香酸(3.66g, 30mmol)とのDMF(70mL)溶液に、WSC(5.67g, 33mmol)とHOBt(4.46g, 33mmol)とを加えて室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重層水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル 1 : 1）で精製して、標題化合物 6.69 g（収率 67%）を結晶として得た。融点 124-125℃。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.55-1.80 (3H, m), 2.00-3.20 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.02-4.15 (1H, m), 5.40-5.50 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.95 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 9.95 (1H, s)。

参考例 49

4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 48 で得た 4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (6.52 g, 19.8 mmol) の THF-メタノール (20-50 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (19.8 mL) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 6 規定塩酸 (6.67 mL) を加えて中和した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 4.90 g（収率 78%）を得た。融点 291-292℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.50-1.80 (3H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 5.54 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.55-7.70 (3H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 10.01 (1H, s), 13.50 (1H, s)。

参考例 50

4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

ルー 3 - カルボン酸

参考例 39 で得た 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (25.5 g, 100 mmol) の THF (200 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム (100 mL) を 0℃ に
5 て加え、室温に昇温した。反応液を室温にて 4 時間攪拌後、0℃ に冷却し、2 規定塩酸にて弱酸性にした。混合物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをエーテル - ヘキサンより結晶化し、標題化合物 14.5 g (収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.50 - 1.77 (3H, m), 1.
10 85 - 2.17 (3H, m), 3.62 - 3.69 (1H, m), 3.91 - 4.00 (1H, m), 5.53 (1H, dd, $J = 2.6\text{ Hz}, 9.5\text{ Hz}$), 9.09 (1H, s)。

参考例 51

N - (2 - シアノエチル) - 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン -
15 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

参考例 50 で得た 4 - ニトロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (14.5 g, 60 mmol) と 2 - シアノエチルアミン (4.87 mL, 66 mmol) との DMF (145 mL) 溶液に、WSC (13.8 g, 72 mmol) と HOBt (9.73 g, 72 mmol) とを加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル - ヘキサンより結晶化し、標題化合物 14.1 g (収率 80%) を得た。
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 1.63 - 1.79 (3H, m), 1.82 - 2.05 (2H, m), 2.20 - 2.29 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$), 3.70 - 3.79 (3H, m), 4.07 - 4.17
25

(1H, m), 5.44 (1H, dd, $J=2.7, 9.1$ Hz), 8.04 (1H, br), 8.47 (1H, s)。

参考例 5 2

4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 5 1 で得た N-(2-シアノエチル)-4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (7.33 g, 25 mmol) と 10%パラジウム炭素 (50%含水, 0.37 g) とのエタノール (80 mL) 溶液を水素雰囲気下、室温にて攪拌した。反応液を 2 時間攪拌後、触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製後、酢酸エチル-ヘキサンより結晶化し、標題化合物 4.98 g (収率 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ 1.57-1.77 (3H, m), 1.93-2.16 (3H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.61-3.72 (3H, m), 3.98-4.07 (1H, m), 4.13 (2H, br), 5.22 (1H, dd, $J=2.6$ Hz and 8.9 Hz), 7.11 (1H, br), 7.14 (1H, s)。

参考例 5 3

4-((ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 3 9 で得た 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (10.2 g, 40 mmol)、ギ酸アンモニウム (10 g) およびメタノール (150 mL) の混合液に 10%パラジウム炭素 (50%含水, 1.0 g) を加えて 19 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧留去し、4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを油状物として得た。本油

状物およびピリジン-2-カルボン酸 (4.92 g, 40 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に、WSC (6.88 g, 40 mmol)、HOBt (5.41 g, 40 mmol) およびトリエチルアミン (5.58 ml, 40 mmol) を加えて室温で6時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、少量のシリカゲルに通して減圧留去して、標題化合物 9.48 g (収率 72%) を結晶として得た。融点 131-132°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.05-4.20 (1H, m), 5.46 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.20-7.50 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.24 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.63 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 11.35 (1H, s)。

参考例 54

4-((ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 53 で得た 4-((ピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (9.0 g, 27.2 mmol)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびメタノール (50 ml) の混合液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (27.2 ml) を加えて室温で8時間攪拌した。反応液に6規定塩酸 (9.1 ml) を加えて中和した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。析出した結晶を濾取して、標題化合物 6.51 g (収率 76%) を得た。融点 300-301°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.50-1.80 (3H, m), 1.85-2.20 (2H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.6

5-7.80 (1H, m), 8.08 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.56 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 11.18 (1H, s), 13.25 (1H, s)。

参考例 55

5 4-((6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 39 で得た 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (8.71 g, 34.1 mmol)、ギ酸アンモニウム (9 g) およびメタノール (150 ml) の混合液に 10%パラジウム炭素 (50%含水、0.8 g) を加えて 29 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧留去した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄後、減圧留去して、4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを油状物として得た。本油状物
15 および 6-メチル-3-ピリジンカルボン酸 (4.69 g, 34.1 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に、WSC (7.04 g, 41.0 mmol) と HOBt (5.54 g, 41.0 mmol) とを加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通し、減圧留去した。残留物をジ
20 エチルエーテルから結晶化させて、標題化合物 7.67 g (収率 65%) を結晶として得た。融点 142-143°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.50-1.80 (3H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.65-3.80 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.08 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 5.
25 45 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J=8.1, 2.4$ Hz), 8.56 (1H, s), 9.08 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.93 (1H, s)。

参考例 5 6

4-((6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 5 5 で得た 4-((6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル)ア
 5 ミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-
 3-カルボン酸メチル (7.37 g, 21.4 mmol)、テトラヒドロフラン
 (100 ml) およびメタノール (100 ml) の混合液に、2 規定水酸化ナト
 リウム水溶液 (21.4 ml) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に 6 規定
 塩酸 (7.13 ml) を加えて中和した後、水で希釈した。析出した結晶を濾取
 10 して、標題化合物 5.76 g (収率 81%) を得た。融点 304-307°C (分
 解)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.50-1.80 (3H, m), 1.
 90-2.00 (2H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.56 (3
 H, s), 3.60-3.75 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m),
 15 5.53 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.4$ Hz),
 8.11 (1H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz), 8.42 (1H,
 s), 8.92 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.01 (1H, s), 13.
 45 (1H, s)。

参考例 5 7

20 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパンニトリル

1) 3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンニトリル

2-シアノ-2-メチルプロピオン酸エチル (5.0 g, 35.4 mmol)、
 テトラヒドロフラン (40 ml) および水 (100 ml) の混合液に水素化ホウ
 素ナトリウム (4.47 g, 106 mmol) を少量ずつ加え、室温で 3 時間攪
 25 拌した。反応液に 6 規定塩酸を加えて、反応をクエンチした後、酢酸エチルで抽
 出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに
 通して、減圧濃縮し、標題化合物 3.4 g (収率 97%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.36 (6H, s), 3.58 (2H, s)。

2) 2-シアノ-2-メチルプロピルメタンスルホネート

1) で得た 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンニトリル (3.3 g, 33.3 mmol) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (5.10 ml, 36.6 mmol) とメタンスルホニルクロリド (2.71 ml, 35.0 mmol) とを加えて室温で2時間攪拌した。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧濃縮し、標題化合物 5.14 g (87%) を油状物として得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45 (6H, s), 3.13 (3H, s), 4.12 (2H, s)。

3) 3-アジド-2, 2-ジメチルプロパンニトリル

2) で得た 2-シアノ-2-メチルプロピルメタンスルホネート (2.82 g, 15.8 mmol) のDMF (20 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (2.06 g, 31.6 mmol) を加えて120℃で23時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去して、標題化合物 1.62 g (収率83%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40 (6H, s), 3.40 (2H, s)。

20 4) 3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパンニトリル

3) で得た 3-アジド-2, 2-ジメチルプロパンニトリル (1.6 g, 12.9 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50% 含水、0.4 g) を加えて水素雰囲気下で3日間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧留去して、標題化合物 1.2 g (収率95%) を油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (6H, s), 2.75 (2H, m)。

参考例 58

4-((4-クロロピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

参考例 39 で得た 4-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (7.5 g, 29.4 mmol)、ギ酸アンモニウム (8 g) およびメタノール (150 ml) の混合液に、10%パラジウム炭素 (50%含水, 0.8 g) を加えて 24 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧留去し、4-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルを油状物として得た。

10 本油状物および 4-クロロピコリン酸 (4.63 g, 29.4 mmol) の DMF (100 ml) 溶液に、WSC (6.06 g, 35.3 mmol) と HOBt (4.76 g, 35.3 mmol) とを加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、少量のシリカゲルに通して、減圧留去して、標

15 題化合物 7.44 g (収率 69%) を結晶として得た。融点 201-203°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.00-2.20 (3H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 4.02 (3H, s); 4.05-4.20 (1H, m), 5.46 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.60-

20 8.65 (1H, m), 11.29 (1H, s)。

参考例 59

4-((4-クロロピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

参考例 58 で得た 4-((4-クロロピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (7.1 g, 19.5 mmol)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびメタノール (100 ml) の混合液に、2 規定水酸化ナト

25

リウム水溶液（38.9 ml）を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に6規定塩酸（12.9 ml）を加えて中和した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。析出した結晶を濾取して、標題化合物4.95 g（収率72%）を得た。融点310-312°C（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.50-1.80 (3H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 5.56 (1H, d, $J=12.0\text{ Hz}$), 7.80-7.90 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 11.15 (1H, s), 13.28 (1H, s)。

以下の実施例において、液体クロマトグラフィー-質量分析スペクトル（LC-MS）、分取液体クロマトグラフィー及び核磁気共鳴スペクトル（NMR）は以下の条件により測定した。

LC-MS測定機器：ウォータース社 LC-MSシステム（HPLC部：アジレント社 HP1100、MS部：マイクロマス社 ZMD）、カラム：CAPCELL PAK C18UG120、S-3 μm 、1.5×35 mm（資生堂）、溶媒：A液；0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.04%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル、グラジエントサイクル：0.00分（A液/B液=90/10）、2.00分（A液/B液=5/95）、2.75分（A液/B液=5/95）、2.76分（A液/B液=90/10）、3.60分（A液/B液=90/10）、注入量：2 μL 、流速：0.5 mL/min、検出法：UV220 nm、MS条件 イオン化法：ESI

分取液体クロマトグラフィー（分取HPLC）機器：ギルソン社ハイスループット精製システム、カラム：YMC Combiprep ODS-A S-5 μm 、50×20 mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢

酸含有アセトニトリル、グラジエントサイクル：0.00分（A液／B液＝95／5）、1.00分（A液／B液＝95／5）、5.20分（A液／B液＝5／95）、6.40分（A液／B液＝5／95）、6.50分（A液／B液＝95／5）、6.60分（A液／B液＝95／5）

5 流速：20 mL/min、検出法：UV 220 nm

NMR測定機器：バリアン社 Variangemini 300（300 MHz）、ブルカー・バイオスピン社 AVANCE 300。

実施例 1

10 N-イソプロピル-4-（（フェノキシアセチル）アミノ）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 11 で得た 4-アミノ-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（10.0 mg, 0.06 mmol）のジクロロメタン（0.5 mL）-DMF（0.5 mL）溶液に、フェノキシ酢酸（10.9 mg, 0.072 mmol）、ジイソプロピルカルボジイミド（11.3 μ L, 0.072 mmol）および HOBt（11.0 mg, 0.072 mmol）を室温で加えた。

12 時間後溶媒を減圧下留去し、残さをジメチルスルホキシド（1 mL）に溶解後、分取 HPLC で精製し、標題化合物 11.1 mg（収率 61%）をアモルファスとして得た。

LC-MS 分析：純度 97%（保持時間：1.86 分）。MS（ESI+）：303（M+H）。

実施例 2～162

参考例 10 から参考例 17 において合成された表 2 に示す 8 種類のピラゾール骨格（B-1～B-8）を有するアミン誘導体部分に対し、表 1 に示す 23 種類の市販品のカルボン酸（R⁴-CO₂H）を用いて、実施例 1 と同様の方法により反応させ、後処理することにより、表 3-1 から表 3-11 に示す標題化合物を得た。

表 1

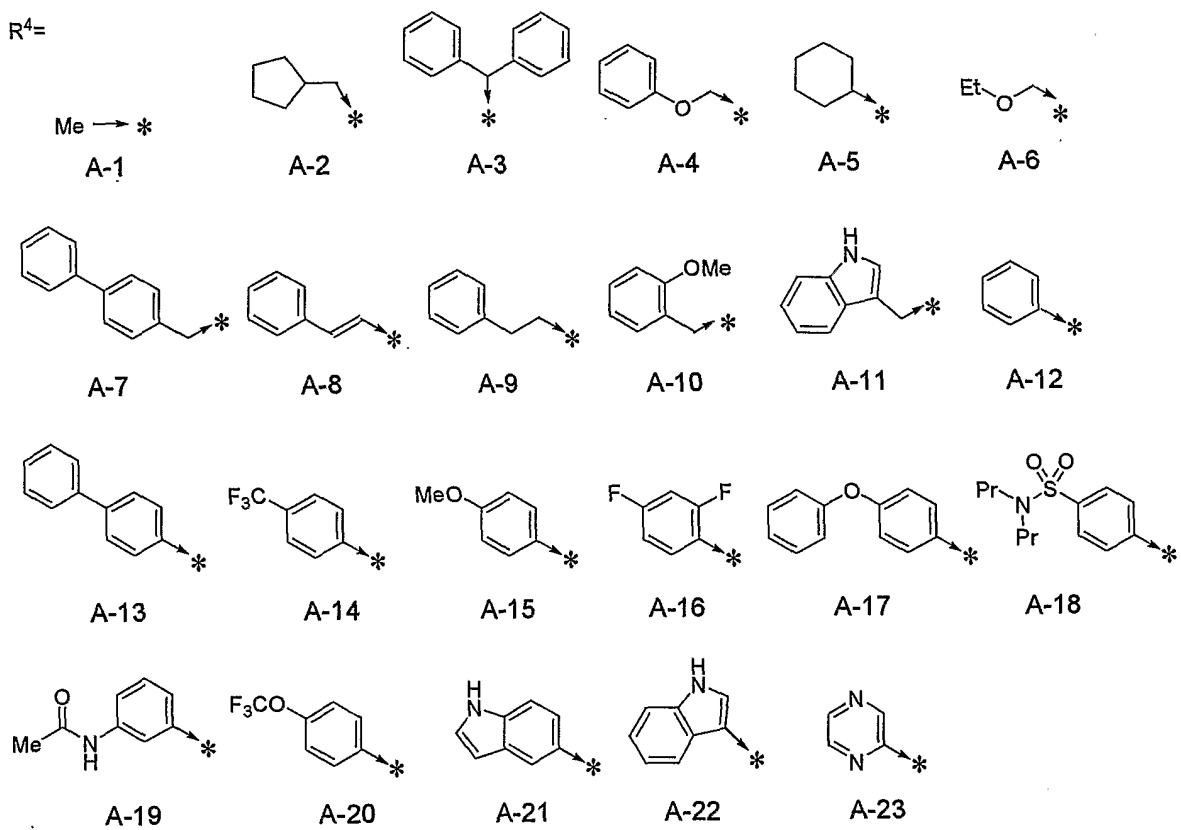
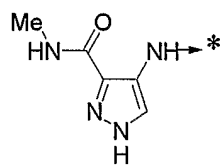
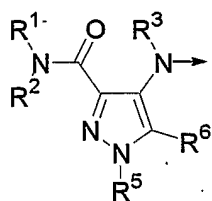
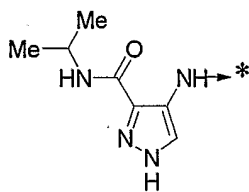
 $R^4 - \text{COOH}$ $R^4 =$ 

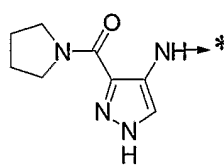
表 2



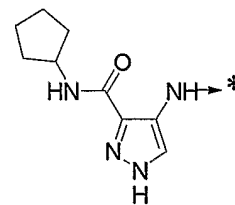
B-1



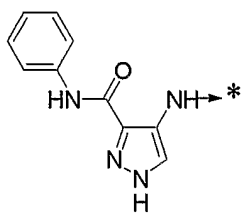
B-2



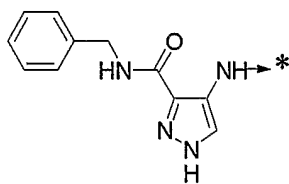
B-3



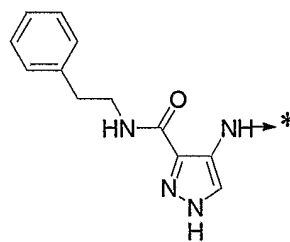
B-4



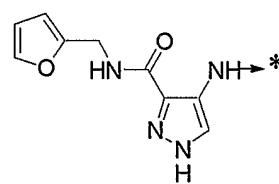
B-5



B-6



B-7



B-8

表 3-1

実施 例番 号	化合物名		MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	B1	A2					
2	B1	4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	251	5.4	36.0	1.7	96%
3	B1	4-[(ジフェニルアセチル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	335	10.3	51.4	1.9	96%
4	B1	N-メチル-4-[(フェノキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	275	2.2	13.4	1.6	84%
5	B1	4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	251	1.2	8.0	1.7	84%
6	B1	4-[(エトキシアセチル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	227	7.0	51.6	1.2	96%
7	B1	4-[(ジフェニル-4-イルアセチル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	335	10.3	51.4	2.0	95%
8	B1	N-メチル-4-[[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	271	3.1	19.1	1.8	80%
9	B1	N-メチル-4-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	273	9.5	58.2	1.7	99%
10	B1	N-メチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	313	7.3	39.0	1.9	99%
11	B1	4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	275	10.0	60.8	1.6	81%
12	B1	N-メチル-4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	337	3.6	17.9	2.0	98%
13	B1	4-[[4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	408	20.1	82.3	1.6	99%
14	B1	4-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	302	7.2	39.9	1.5	91%
15	B1	N-メチル-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	329	9.2	46.7	1.9	97%
16	B1	N-[3-[(メチルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	247	7.6	51.5	1.4	85%

表 3-2

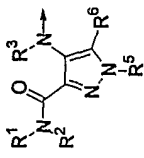
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	R ¹	R ²						
17	B2	A1	4-アセチルアミノ-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	211	7.8	61.9	1.3	99%
18	B2	A2	4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	279	7.2	43.1	1.9	99%
19	B2	A3	4-[(ジフェニルアセチル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	363	8.7	40.0	2.1	89%
20	B2	A5	4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	279	4.1	24.6	1.8	81%
21	B2	A6	4-[(エトキシアセチル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	255	8.3	54.4	1.6	99%
22	B2	A7	4-[(ピフェニル-4-イルアセチル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	363	7.3	33.6	2.1	94%
23	B2	A8	N-イソプロピル-4-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	299	5.5	30.7	2.0	98%
24	B2	A9	N-イソプロピル-4-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	301	7.5	41.6	1.9	99%
25	B2	A10	N-イソプロピル-4-[(2-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	317	6.0	31.6	1.9	98%
26	B2	A11	4-[(1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	326	1.8	9.2	1.8	93%
27	B2	A12	4-(ベンゾイルアミノ)-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	273	7.0	42.9	1.8	99%
28	B2	A13	4-[(ピフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	349	3.1	14.8	2.2	89%
29	B2	A14	N-イソプロピル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	341	10.7	52.4	2.1	80%
30	B2	A15	N-イソプロピル-4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	303	10.8	59.6	1.9	99%
31	B2	A16	4-[(2,4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	309	10.6	57.3	1.9	80%

表 3-3

実施 例番 号	R ¹ R ² R ³ R ⁴ R ⁵ R ⁶		化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
32	B2	A17	N-イソプロピル-4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	365	4.3	19.7	2.2	99%
33	B2	A18	4-{4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル}アミノ-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	436	14.6	55.9	2.2	97%
34	B2	A19	4-{3-(アセチルアミノ)ベンゾイル}アミノ-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	330	10.2	51.6	1.6	84%
35	B2	A20	N-イソプロピル-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	357	12.1	56.6	2.1	98%
36	B2	A21	N-{3-[(イソプロピルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-インドール-5-カルボキサミド	312	12.6	67.5	1.8	98%
37	B2	A23	N-{3-[(イソプロピルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピラジン-2-カルボキサミド	275	11.3	68.7	1.6	99%
38	B3	A1	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	223	7.7	57.8	1.1	96%
39	B3	A2	2-シクロペンチル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	291	7.2	41.4	1.9	98%
40	B3	A3	2,2-ジフェニル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	375	12.0	53.5	2.1	99%
41	B3	A4	2-フェノキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	315	10.5	55.7	1.9	94%
42	B3	A5	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサンカルボキサミド	291	7.2	41.4	1.9	99%
43	B3	A6	2-エトキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	267	7.4	46.3	1.6	99%
44	B3	A7	2-ピフェニル-4-イル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	375	10.2	45.4	2.1	98%
45	B3	A8	(2E)-3-フェニル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アクリルアミド	311	8.8	47.3	1.9	93%
46	B3	A9	3-フェニル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパンアミド	313	7.4	39.5	1.8	99%

表 3-4

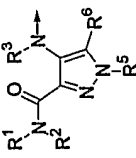
実施 例番 号			化合物名	MS(M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
47	B3	A10	2-(2-メトキシフェニル)-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	329	9.2	46.7	1.8	99%
48	B3	A11	2-(1H-インドル-3-イル)-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アセトアミド	338	8.8	43.5	1.7	99%
49	B3	A12	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド	285	6.4	37.5	1.8	99%
50	B3	A14	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	353	0.6	2.8	2.1	94%
51	B3	A15	4-メトキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド	315	8.2	43.5	1.8	99%
52	B3	A16	2,4-ジフルオロ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド	321	10.8	56.2	1.9	99%
53	B3	A17	4-フェノキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド	377	1.8	8.0	2.2	99%
54	B3	A19	3-(アセチルアミノ)-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンズアミド	342	10.4	50.8	1.6	97%
55	B3	A20	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	369	7.3	33.1	2.1	98%
56	B3	A21	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-6-カルボキサミド	324	9.2	47.5	1.8	99%
57	B3	A22	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	324	1.7	8.8	1.8	89%
58	B3	A23	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジニン-2-カルボキサミド	287	7.0	40.8	1.5	99%
59	B4	A1	4-アセチルアミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	237	8.0	56.5	1.4	97%
60	B4	A2	4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	305	3.8	20.8	2.1	98%
61	B4	A3	N-シクロペンチル-4-[(ジフェニルアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	389	9.1	39.1	2.2	98%

表 3-5

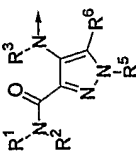
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
62	B4	A4	N-シクロペンチル-4-[(フェノキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	329	11.6	58.9	2.0	99%
63	B4	A5	4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	305	6.3	34.5	2.1	99%
64	B4	A6	N-シクロペンチル-4-[(エトキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	281	8.8	52.4	1.8	99%
65	B4	A7	4-[(ピフェニル-4-イルアセチル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	389	10.0	42.9	2.2	99%
66	B4	A8	N-シクロペンチル-4-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	325	10.5	54.0	2.1	94%
67	B4	A9	N-シクロペンチル-4-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	327	9.5	48.5	2.0	99%
68	B4	A10	N-シクロペンチル-4-[(2-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	343	8.4	40.9	2.0	99%
69	B4	A11	4-[(1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	352	11.6	55.1	1.9	90%
70	B4	A12	4-(ベンゾイルアミノ)-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	299	10.6	59.3	2.0	99%
71	B4	A14	N-シクロペンチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	367	4.2	19.1	2.2	99%
72	B4	A15	N-シクロペンチル-4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	329	10.9	55.4	2.0	81%
73	B4	A16	N-シクロペンチル-4-[(2,4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	335	12.2	60.9	2.0	97%
74	B4	A18	N-シクロペンチル-4-[(4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	462	14.4	52.0	2.0	83%
75	B4	A19	4-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	356	12.5	58.7	1.8	99%
76	B4	A20	N-シクロペンチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	383	3.6	15.7	2.2	99%

表 3-6

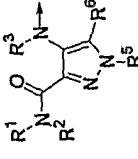
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	R ¹	R ²						
77	B4	A21	N-[3-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-カルボキサミド	338	10.5	51.9	1.9	93%
78	B4	A22	N-[3-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-3-カルボキサミド	338	3.6	17.8	1.9	99%
79	B4	A23	N-[3-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	301	12.3	68.3	1.7	96%
80	B5	A1	4-アセチルアミノ-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	245	6.9	47.1	1.6	98%
81	B5	A2	4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	313	5.8	31.0	2.2	92%
82	B5	A3	4-[(ジフェニルアセチル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	397	4.9	20.6	2.2	99%
83	B5	A5	N-フェニル-4-[(フェノキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	337	11.6	57.5	2.1	98%
84	B5	A6	4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	313	8.2	43.8	2.2	99%
85	B5	A7	4-[(エトキシアセチル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	289	1.2	6.9	1.9	95%
86	B5	A9	N-フェニル-4-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	333	7.1	35.6	2.1	96%
87	B5	A10	N-フェニル-4-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	335	7.2	35.9	2.1	95%
88	B5	A11	4-[(2-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	351	8.5	40.5	2.1	99%
89	B5	A12	4-[(1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	360	1.0	4.6	2.1	85%
90	B5	A13	4-(ベンゾイルアミノ)-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	307	10.1	55.0	2.1	98%
91	B5	A15	N-フェニル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	375	9.5	42.3	2.0	83%

表 3-7

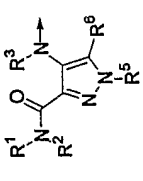
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
92	B5	A16	4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	337	10.6	52.6	2.1	93%
93	B5	A17	4-[(2,4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	343	11.4	55.5	2.1	99%
94	B5	A19	4-[(4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	470	14.6	51.9	2.3	80%
95	B5	A20	4-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	364	12.6	57.8	1.9	99%
96	B5	A21	N-フェニル-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	391	11.4	48.7	2.3	80%
97	B5	A23	N-{3-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1H-インドール-3-カルボキサミド	346	2.1	10.1	2.0	96%
98	B5	A24	N-{3-[(フェニルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピラジン-2-カルボキサミド	309	10.7	57.9	1.8	98%
99	B6	A2	N-ベンジル-4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	327	11.0	56.2	2.1	97%
100	B6	A3	N-ベンジル-4-[(ジフェニルアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	411	17.0	69.1	2.2	99%
101	B6	A5	N-ベンジル-4-[(フェノキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	351	8.4	40.0	2.1	80%
102	B6	A6	N-ベンジル-4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	327	7.9	40.4	2.1	98%
103	B6	A7	N-ベンジル-4-[(エトキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	303	10.9	60.1	1.8	99%
104	B6	A8	N-ベンジル-4-[(ジフェニル-4-イルアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	411	10.2	41.4	2.2	97%
105	B6	A9	N-ベンジル-4-[[{(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	347	5.3	25.5	2.1	83%
106	B6	A10	N-ベンジル-4-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	349	9.8	46.9	2.1	99%

表 3-8

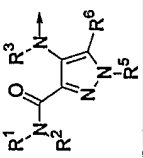
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	R ¹	R ²						
107	B6	A11	N-ベンジル-4-[(2-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	365	9.0	41.2	2.0	99%
108	B6	A12	N-ベンジル-4-[(1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	374	3.9	17.4	1.9	87%
109	B6	A13	4-(ベンゾイルアミノ)-N-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	321	9.8	51.0	2.0	99%
110	B6	A14	N-ベンジル-4-[(ピフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	397	12.9	54.3	2.3	96%
111	B6	A15	N-ベンジル-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	389	10.8	46.4	2.2	97%
112	B6	A16	N-ベンジル-4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	351	9.5	45.2	2.0	87%
113	B6	A17	N-ベンジル-4-[(2,4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	357	9.4	44.0	2.1	98%
114	B6	A18	N-ベンジル-4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	413	13.4	54.2	2.3	99%
115	B6	A19	N-ベンジル-4-[(4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	484	16.6	57.3	2.3	85%
116	B6	A20	4-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-N-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	378	15.8	69.8	1.8	98%
117	B6	A21	N-ベンジル-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	405	12.5	51.6	2.2	98%
118	B6	A22	N-[3-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-カルボキサミド	360	0.2	0.9	1.9	83%
119	B6	A24	N-[3-[(ベンジルアミノ)カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラジン-2-カルボキサミド	323	7.3	37.8	1.8	99%
120	B7	A1	4-アセチルアミノ-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	273	6.7	41.0	1.7	95%
121	B7	A2	4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	341	15.1	74.0	2.1	99%

表 3-9

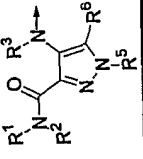
実施 例番 号		化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
122	B7	A3	425	18.8	73.9	2.2	88%
123	B7	A5	365	13.5	61.8	2.1	99%
124	B7	A6	341	8.3	40.7	2.1	97%
125	B7	A7	317	13.3	70.1	1.9	99%
126	B7	A8	425	13.2	51.9	2.3	83%
127	B7	A9	361	12.5	57.8	2.2	96%
128	B7	A10	363	13.3	61.2	2.1	99%
129	B7	A11	379	12.2	53.8	2.1	99%
130	B7	A12	388	9.5	40.9	2.0	89%
131	B7	A13	335	6.7	33.4	2.1	99%
132	B7	A15	403	9.1	37.7	2.3	99%
133	B7	A16	365	5.9	27.0	2.1	93%
134	B7	A17	371	5.2	23.4	2.1	96%
135	B7	A18	427	8.4	32.9	2.3	84%
136	B7	A19	498	12.4	41.6	2.3	80%

表 3-10

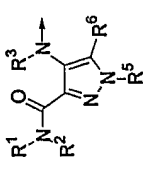
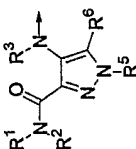
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
137	B7	A20	4-[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	392	7.0	29.8	1.9	94%
138	B7	A21	N-(2-フェニルエチル)-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	419	7.2	28.7	2.3	86%
139	B7	A22	N-(3-[(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-5-カルボキサミド	374	4.6	20.5	2.0	99%
140	B7	A23	N-(3-[(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-3-カルボキサミド	374	2.4	10.7	2.0	99%
141	B7	A24	N-(3-[(2-フェニルエチル)アミノ]カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	337	6.8	33.7	1.9	99%
142	B8	A1	4-アセチルアミノ-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	249	9.0	60.5	1.4	99%
143	B8	A2	4-[(シクロペンチルアセチル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	317	13.1	69.1	2.0	99%
144	B8	A3	4-[(ジフェニルアセチル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	401	14.6	60.8	2.1	98%
145	B8	A4	N-(2-フリルメチル)-4-[(フェノキシアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	341	10.9	53.4	1.9	87%
146	B8	A5	4-[(シクロヘキシルカルボニル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	317	6.6	34.8	1.9	96%
147	B8	A6	4-[(エトキシアセチル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	293	11.3	64.5	1.7	99%
148	B8	A8	N-(2-フリルメチル)-4-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エノイル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	337	10.8	53.6	2.0	99%
149	B8	A9	N-(2-フリルメチル)-4-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	339	11.9	58.7	2.0	99%
150	B8	A10	N-(2-フリルメチル)-4-[(2-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	355	10.1	47.5	1.9	95%
151	B8	A11	N-(2-フリルメチル)-4-[(1H-インドール-3-イルアセチル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	364	11.5	52.8	1.8	98%

表 3-1-1

実施 例番 号		R ⁴	化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
152	B8	A12	4-ベンゾイルアミノ-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキ サミド	311	6.3	33.9	1.9	98%
153	B8	A13	4-[(ピフェニル-4-イルカルボニル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H- ピラゾール-3-カルボキサミド	387	5.6	24.2	2.2	98%
154	B8	A14	N-(2-フリルメチル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミ ノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	379	11.1	48.9	2.1	99%
155	B8	A15	N-(2-フリルメチル)-4-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾー ル-3-カルボキサミド	341	12.2	59.8	1.9	87%
156	B8	A16	4-[(2,4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラ ゾール-3-カルボキサミド	347	12.2	58.8	2.0	99%
157	B8	A17	N-(2-フリルメチル)-4-[(4-フェノキシベンゾイル)アミノ]-1H-ピラ ゾール-3-カルボキサミド	403	12.9	53.5	2.2	80%
158	B8	A18	4-[(4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル)アミノ]-N-(2-フ リルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	474	17.7	62.3	2.2	99%
159	B8	A19	4-[[3-(アセチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H- ピラゾール-3-カルボキサミド	368	11.2	50.8	1.7	97%
160	B8	A20	N-(2-フリルメチル)-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミ ノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	395	12.3	52.0	2.1	99%
161	B8	A21	N-(3-[[2-フリルメチル)アミノ]カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イ ル)-1H-インドール-5-カルボキサミド	350	8.9	42.5	1.8	80%
162	B8	A23	N-(3-[[2-フリルメチル)アミノ]カルボニル]-1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン-2-カルボキサミド	313	4.3	23.0	1.7	99%

実施例 163

N- (3- ((シクロペンチルアミノ) カルボニル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) -N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

参考例 22 と同様に、参考例 31 で得た 4- (メチル (ピラジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸とシクロペンチルアミンを用い、標題化合物を得た。収率 81%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26-1.39 (2H, m), 1.57-1.65 (4H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 3.43 (1H, s), 4.08-4.26 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.91-6.94 (5H, m), 7.16 (1H, s), 7.24-7.37 (10H, m), 8.31 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$ and $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)。

実施例 164

15 N- (3- ((シクロペンチル (メチル) アミノ) カルボニル) -1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン-2-カルボキサミド

参考例 22 と同様に、参考例 35 で得た 4-アミノ-N-シクロペンチル-N-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドとピラジンカルボン酸を用い、標題化合物を得た。収率 77%。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44-1.71 (6H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.96 (3H, s), 5.21-5.31 (1H, m), 7.14-7.19 (5H, m), 7.26-7.33 (10H, m), 8.40 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.68-8.73 (1H, m), 9.37 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 11.8 (1H, s)。

25 実施例 165

4- ((ビフェニル-4-スルホニル) アミノ) -N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 10 で得た 4-アミノ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキ
サミド (8.4 mg, 0.06 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) -D
MF (0.5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.0125 mL, 0.09 mmol)
5 およびビフェニル-4-スルホニルクロリド (18.2 mg, 0.07
2 mmol) を室温で加えた。12 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
(2.5 mL) を加え、ジクロロメタン (2 mL) で抽出した。抽出液を飽和食
塩水 (2.5 mL) で洗浄後、フェーズセップチューブ (ワットマン社製) に
より分取し、減圧下濃縮した。残さをジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解後、
分取 HPLC にて精製し、標題化合物 6.4 mg (収率 30%) をアモルファス
10 として得た。

LC-MS 分析：純度 96% (保持時間：1.69 分)。MS (ESI+) : 357 (M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.90 (3H, s), 6.70 (1H, br s), 7.28-7.90 (9H, m), 7.79 (1H, s), 8.86 (1H, br s)。
15

実施例 166 ~ 336

参考例 10 から参考例 17 において合成された表 2 に示す 8 種類のピラゾール
骨格 (B-1 ~ B-8) を有するアミン誘導体部分に対し、表 4 に示す 23 種類
の市販品のスルホニルクロリド ($\text{R}^4\text{-SO}_2\text{Cl}$) を用いて、実施例 165 と
20 同様の方法により反応させ、後処理することにより、表 5-1 から表 5-12 に
示す標題化合物を得た。

表 4

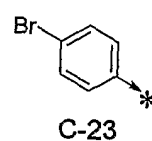
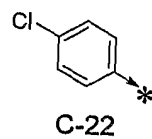
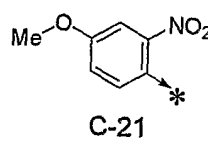
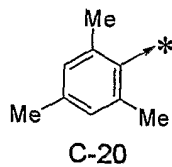
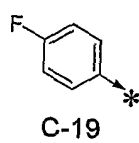
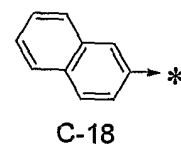
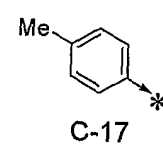
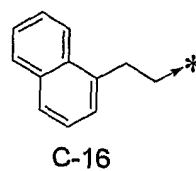
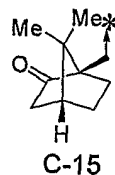
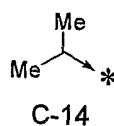
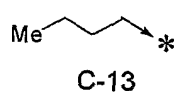
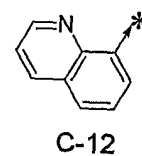
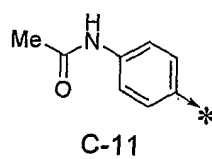
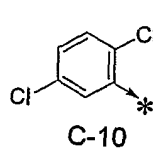
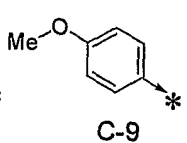
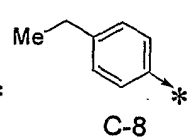
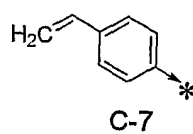
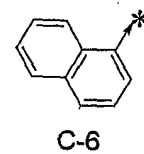
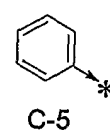
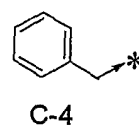
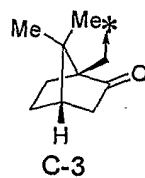
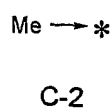
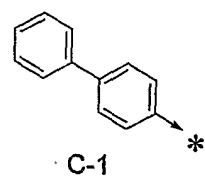
 $R^4 - SO_2 C 1$ $R^4 =$ 

表5-1

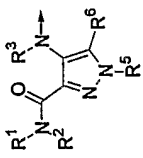
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	B1	R ⁴						
166	B1	C3	N-メチル-4-[(1R)-2-オキシソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	355	4.4	20.7	1.4	93%
167	B1	C4	4-[(ベンジルスルホニル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	295	2.3	13.0	1.3	91%
168	B1	C5	N-メチル-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	281	1.8	10.7	1.2	86%
169	B1	C6	N-メチル-4-[(1-ナフチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	331	2.3	11.6	1.5	96%
170	B1	C7	N-メチル-4-[(4-ビニルフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	307	1.6	8.7	1.4	98%
171	B1	C8	4-[(4-エチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	309	6.3	34.1	1.5	99%
172	B1	C9	4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	311	2.4	12.9	1.3	95%
173	B1	C10	4-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	349	5.8	27.8	1.5	93%
174	B1	C12	N-メチル-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	332	6.3	31.7	1.2	88%
175	B1	C13	4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	261	5.6	35.9	1.2	90%
176	B1	C15	N-メチル-4-[(1S)-2-オキシソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	355	2.8	13.2	1.4	96%
177	B1	C16	N-メチル-4-[(2-(1-ナフチル)エチル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	359	1.1	5.1	1.7	99%
178	B1	C17	N-メチル-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	295	0.1	0.6	1.4	93%
179	B1	C18	N-メチル-4-[(2-ナフチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	331	1.4	7.1	1.5	97%

表5-2

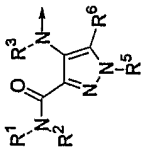
実施 例番 号		化合物名	MS(M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
180	B1	C19 4-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	299	8.8	49.2	1.3	80%
181	B1	C20 4-[(メチルスルホニル)アミノ]-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	323	8.1	41.9	1.6	99%
182	B1	C21 4-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	356	3.5	16.4	1.4	84%
183	B1	C22 4-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	315	1.7	9.0	1.4	84%
184	B2	C1 4-[(ピフェニル-4-イルスルホニル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	385	6.5	28.2	1.8	98%
185	B2	C2 N-イソプロピル-4-(メタンسルホニル)アミノ-N-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	247	2.4	16.3	1.6	85%
186	B2	C4 4-[(ベンジルスルホニル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	323	2.9	15.0	1.6	97%
187	B2	C5 N-イソプロピル-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	309	4.7	25.4	1.5	99%
188	B2	C6 N-イソプロピル-4-[(1-ナフチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	359	2.8	13.0	1.7	99%
189	B2	C7 N-イソプロピル-4-[(4-ピニルフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	335	1.7	8.5	1.6	97%
190	B2	C8 4-[(4-エチルフェニルスルホニル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	337	0.7	3.5	1.7	99%
191	B2	C9 N-イソプロピル-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	339	8.4	41.4	1.5	96%
192	B2	C10 4-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	377	4.2	18.6	1.7	98%
193	B2	C11 4-[(4-アセトアミドフェニル)スルホニル]アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	366	8.9	40.6	1.3	96%
194	B2	C12 N-イソプロピル-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	360	3.9	18.1	1.5	99%

表5-3

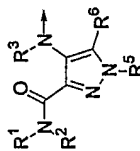
実施 例番 号		化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
195	B2	C13 4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	289	3.9	22.6	1.5	98%
196	B2	C14 N-イソプロピル-4-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	275	0.7	4.3	1.3	96%
197	B2	C15 N-イソプロピル-4-[(1S)-2-オキソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	383	1.6	7.0	1.6	99%
198	B2	C16 N-イソプロピル-4-[(2-(1-ナフチル)エチル]スルホニル]アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	387	1.3	5.6	1.8	97%
199	B2	C17 N-イソプロピル-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	323	5.4	27.9	1.6	98%
200	B2	C18 N-イソプロピル-4-[(2-ナフチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	359	2.7	12.6	1.7	99%
201	B2	C19 4-[(4-フルオロベンゼン)スルホニル]アミノ]-N-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	327	8.0	40.9	1.5	95%
202	B2	C20 N-イソプロピル-4-[(メシチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	351	4.2	20.0	1.8	97%
203	B3	C1 N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピフェニル-4-スルホンアミド	397	1.3	5.5	1.7	93%
204	B3	C2 N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタン	259	3.6	23.2	1.6	89%
205	B3	C3 1-[(1R)-2-オキソ-ボルナン-10-イル]-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]スルホンアミド	395	6.9	29.2	1.6	98%
206	B3	C4 1-フェニル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタン	335	4.0	20.0	1.5	98%
207	B3	C5 N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼン	321	7.8	40.6	1.4	98%
208	B3	C6 N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ナフタレン-1-スルホンアミド	371	7.3	32.9	1.6	99%
209	B3	C7 N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-4-ピニルベンゼン	347	6.4	30.8	1.6	96%

表5-4

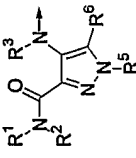
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
210	B3	C8	4-エチル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド	349	9.5	45.5	1.6	99%
211	B3	C9	4-メトキシ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	351	3.7	17.6	1.4	99%
212	B3	C10	2,5-ジクロロ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	389	4.9	21.0	1.6	96%
213	B3	C11	4-アセトアミド-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	378	4.6	20.3	1.2	97%
214	B3	C12	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]キノリン-8-スルホンアミド	372	4.5	20.2	1.4	99%
215	B3	C13	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ブタン-1-スルホンアミド	301	7.3	40.5	1.4	98%
216	B3	C14	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロパン-2-スルホンアミド	287	6.1	35.5	1.2	89%
217	B3	C15	1-[(1S)-2-オキソボルナン-10-イル]-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]スルホンアミド	395	7.2	30.4	1.6	96%
218	B3	C16	2-(1-ナフチル)-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]エタンスルホンアミド	399	4.2	17.6	1.8	99%
219	B3	C17	4-メチル-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	335	3.7	18.5	1.5	98%
220	B3	C18	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ナフタレン-2-スルホンアミド	371	3.3	14.9	1.6	99%
221	B3	C19	4-フルオロ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	339	6.3	31.1	1.5	97%
222	B3	C20	N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド	363	1.3	6.0	1.7	84%
223	B3	C21	4-メトキシ-2-ニトロ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	396	4.2	17.7	1.5	97%
224	B3	C22	4-クロロ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	355	2.0	9.4	1.6	99%

表 5-5

実施 例番 号	R ¹ O R ³ R ² N ⁺ N ⁻ R ⁴ R ⁵ R ⁶		化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
225	B3	C23	4-ブロモ-N-[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド	399	4.1	17.2	1.6	99%
226	B4	C1	4-[(ピフェニル-4-イルスルホニル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	411	5.8	23.6	1.9	99%
227	B4	C2	N-シクロペンチル-4-メタンスルホニルアミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	273	1.4	8.6	1.6	90%
228	B4	C3	N-シクロペンチル-4-[(1R)-2-オキソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	409	5.9	24.1	1.7	95%
229	B4	C4	4-[(ベンジルスルホニル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	349	6.0	28.7	1.7	99%
230	B4	C5	N-シクロペンチル-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	335	6.8	33.9	1.6	98%
231	B4	C6	N-シクロペンチル-4-[(1-ナフチル)スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	385	5.3	23.0	1.8	99%
232	B4	C7	N-シクロペンチル-4-[(4-ピニルフェニル)スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	361	4.8	22.2	1.7	90%
233	B4	C8	N-シクロペンチル-4-[(4-エチルフェニル)スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	363	7.3	33.6	1.8	99%
234	B4	C9	N-シクロペンチル-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	365	0.9	4.1	1.6	99%
235	B4	C10	N-シクロペンチル-4-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	403	4.3	17.8	1.8	98%
236	B4	C11	4-[(4-(アセチルアミノ)フェニル)スルホニル]アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	392	5.9	25.1	1.4	96%
237	B4	C12	N-シクロペンチル-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	386	4.4	19.0	1.6	99%
238	B4	C13	4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	315	5.8	30.8	1.7	99%
239	B4	C14	N-シクロペンチル-4-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	301	4.6	25.5	1.5	88%

表5-6

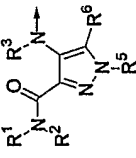
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
240	B4	C15	N-シクロペンチル-4-[[{(1S)-2-オキソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	409	4.5	18.4	1.7	94%
241	B4	C16	N-シクロペンチル-4-[[{2-(1-ナフチル)エチル]スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	413	1.2	4.9	1.9	99%
242	B4	C17	N-シクロペンチル-4-[[{(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	349	5.6	26.8	1.7	97%
243	B4	C18	N-シクロペンチル-4-[(2-ナフチル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	385	7.6	33.0	1.8	99%
244	B4	C19	N-シクロペンチル-4-[[{(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	353	5.7	27.0	1.7	95%
245	B4	C20	N-シクロペンチル-4-[[{(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	377	3.1	13.7	1.9	97%
246	B4	C21	N-シクロペンチル-4-[[{(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	410	7.0	28.5	1.7	94%
247	B4	C22	N-シクロペンチル-4-[[{(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	369	5.8	26.3	1.8	98%
248	B4	C23	N-シクロペンチル-4-[[{(4-ブromoフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	413	5.8	23.5	1.8	98%
249	B5	C1	4-[(ピフェニル-4-イル)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	419	6.1	24.3	1.9	99%
250	B5	C2	4-[(メタン)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	281	2.4	14.3	1.6	82%
251	B5	C3	4-[[{(1R)-2-オキソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	417	4.9	19.6	1.8	94%
252	B5	C5	4-[(ベンゼン)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	343	3.3	16.1	1.7	98%
253	B5	C6	4-[(1-ナフチル)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	393	4.7	20.0	1.9	99%
254	B5	C7	4-[(4-ビニル)ベンゼン)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	369	4.0	18.1	1.8	94%

表5-7

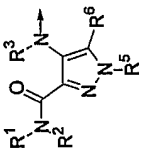
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	R ¹	R ²						
255	B5	C8	4-[(4-エチルベンゼンスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	371	6.0	27.0	1.9	99%
256	B5	C9	4-[(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	373	4.6	20.6	1.7	99%
257	B5	C10	4-[(2,5-ジクロロベンゼンスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	411	2.6	10.6	1.9	99%
258	B5	C11	4-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	400	6.9	28.8	1.5	96%
259	B5	C12	N-フェニル-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	394	4.5	19.1	1.7	98%
260	B5	C13	4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	323	6.3	32.6	1.7	99%
261	B5	C14	4-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	309	2.8	15.1	1.6	99%
262	B5	C16	4-[[2-(1-ナフチル)エチル]スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	421	3.7	14.7	1.9	99%
263	B5	C17	4-[[4-(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	357	3.0	14.0	1.8	98%
264	B5	C18	4-[(2-ナフチルスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	393	3.1	13.2	1.8	99%
265	B5	C19	4-[[4-(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	361	4.8	22.2	1.7	96%
266	B5	C20	4-[(メシチルスルホニル)アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	385	1.5	6.5	1.9	99%
267	B5	C22	4-[[4-(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	377	3.9	17.3	1.8	99%
268	B5	C23	4-[[4-(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ]-N-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	421	3.9	15.5	1.8	99%
269	B6	C1	N-ベンジル-4-[(ピフェニル-4-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	433	4.7	18.1	1.9	99%

表5-8

表 9

実施
例番
号

R⁴

化合物名

保持時間
(min)

MS (M⁺+1) 収量 (mg) 収率 (%)

純度

270 B6 C2 N-ベンジル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

295 1.4 7.9 1.4 98%

271 B6 C3 N-ベンジル-4-[[[(1R)-2-オキソ-ボルナナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

431 5.2 20.1 1.8 99%

272 B6 C4 N-ベンジル-4-[(ベンジルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

371 5.5 24.8 1.7 85%

273 B6 C5 N-ベンジル-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

357 5.1 23.9 1.7 99%

274 B6 C6 N-ベンジル-4-[(1-ナフチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

407 4.7 19.3 1.8 99%

275 B6 C7 N-ベンジル-4-[[[4-ピニルフェニル]スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

383 3.4 14.8 1.8 97%

276 B6 C8 N-ベンジル-4-[[[4-エチルフェニル]スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

385 2.7 11.7 1.8 99%

277 B6 C9 N-ベンジル-4-[[[4-メトキシフェニル]スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

387 5.9 25.5 1.7 99%

278 B6 C10 N-ベンジル-4-[[[2,5-ジクロロフェニル]スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

425 4.0 15.7 1.9 86%

279 B6 C11 4-[[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]-N-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

414 3.8 15.3 1.5 98%

280 B6 C12 N-ベンジル-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

408 7.5 30.7 1.6 99%

281 B6 C13 N-ベンジル-4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

337 3.9 19.3 1.7 99%

282 B6 C14 N-ベンジル-4-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

323 5.6 29.0 1.6 96%

283 B6 C15 N-ベンジル-4-[[[(1S)-2-オキソ-ボルナナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

431 4.1 15.9 1.8 99%

284 B6 C16 N-ベンジル-4-[[[2-(1-ナフチル)エチル]スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

435 5.2 20.0 1.9 99%

表 5-9

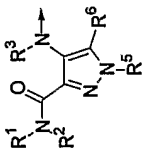
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	R ¹	R ²						
285	B6	C17	N-ベンジル-4-[[(4-メチルフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	371	5.9	26.6	1.7	98%
286	B6	C18	N-ベンジル-4-[[(2-ナフチルスルホニル) アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	407	3.1	12.7	1.8	99%
287	B6	C19	N-ベンジル-4-[[(4-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	375	3.4	15.1	1.7	99%
288	B6	C20	N-ベンジル-4-[[(メチルスルホニル) アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	399	3.8	15.9	1.9	99%
289	B6	C21	N-ベンジル-4-[[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	432	4.4	17.0	1.8	98%
290	B6	C22	N-ベンジル-4-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	391	2.9	12.4	1.8	99%
291	B6	C23	N-ベンジル-4-[[(4-ブロモフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	435	4.1	15.7	1.8	99%
292	B7	C1	4-[[(ピフェニル-4-イルスルホニル) アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	447	4.8	17.9	1.9	99%
293	B7	C2	4-[[(メチルスルホニル) アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	309	3.3	17.9	1.5	95%
294	B7	C3	4-[[(1R)-2-オキソボルナン-10-スルホニル] アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	445	4.2	15.8	1.8	93%
295	B7	C4	4-[[(ベンジルスルホニル) アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	385	1.8	7.8	1.8	97%
296	B7	C5	N-(2-フェニルエチル)-4-[[(フェニルスルホニル) アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	371	4.5	20.3	1.7	99%
297	B7	C6	4-[[(1-ナフチルスルホニル) アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	421	6.0	23.8	1.9	98%
298	B7	C7	N-(2-フェニルエチル)-4-[[(4-ピルフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	397	3.8	16.0	1.8	97%
299	B7	C8	4-[[(4-エチルフェニル) スルホニル] アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	399	5.6	23.4	1.9	99%

表5-10

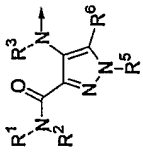
実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
300	B7	C9	4-[[[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	401	2.1	8.7	1.7	82%
301	B7	C10	4-[[[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	439	0.9	3.4	1.9	86%
302	B7	C11	4-[[[(4-(アセチルアミノ)フェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	428	2.4	9.4	1.6	99%
303	B7	C12	N-(2-フェニルエチル)-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	422	1.9	7.5	1.7	99%
304	B7	C13	4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	351	4.1	19.5	1.8	97%
305	B7	C15	4-[[[(1S)-2-オキソボルナン-10-スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	445	0.8	3.0	1.8	97%
306	B7	C16	N-(2-フェニルエチル)-4-[[[(2-フェニルエチル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	449	1.0	3.7	2.0	99%
307	B7	C17	4-[[[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	385	1.6	6.9	1.8	99%
308	B7	C18	4-[(2-ナフチルスルホニル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	421	2.7	10.7	1.9	98%
309	B7	AC	4-[[[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	389	4.2	18.0	1.8	96%
310	B7	C20	4-[(メシチルスルホニル)アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	413	0.7	2.8	1.9	97%
311	B7	C21	4-[[[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	446	3.5	13.1	1.8	89%
312	B7	C22	4-[[[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	405	3.2	13.2	1.8	98%
313	B7	C23	4-[[[(4-プロモフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	449	4.2	15.6	1.9	97%
314	B8	C1	4-[(ピフェニル-4-イルスルホニル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	423	5.4	21.3	1.8	98%

表5-11

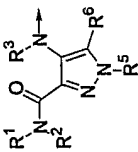
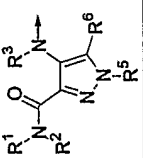
実施 例番 号		化合物名	MS (M ⁺ 1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
315	B8	C2 N-(2-フリルメチル)-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	285	0.8	4.7	1.1	95%
316	B8	C3 N-(2-フリルメチル)-4-[(1R)-2-オキソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	421	3.3	13.1	1.7	98%
317	B8	C4 4-[(ベンジルスルホニル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	361	3.9	18.1	1.6	82%
318	B8	C5 N-(2-フリルメチル)-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	347	3.1	14.9	1.6	96%
319	B8	C6 N-(2-フリルメチル)-4-[(1-ナフチルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	397	3.8	16.0	1.7	99%
320	B8	C7 N-(2-フリルメチル)-4-[(4-ピニルフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	373	1.2	5.4	1.7	99%
321	B8	C8 4-[(4-エチルフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	375	1.8	8.0	1.7	98%
322	B8	C9 N-(2-フリルメチル)-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	377	4.3	19.1	1.6	95%
323	B8	C10 4-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	415	3.3	13.3	1.8	95%
324	B8	C11 4-[(4-(アセチルアミノ)フェニル)スルホニル]アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	404	3.0	12.4	1.4	1%
325	B8	C12 N-(2-フリルメチル)-4-[(キノリン-8-イルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	398	2.2	9.2	1.5	97%
326	B8	C13 4-[(ブチルスルホニル)アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	327	4.8	24.5	1.6	98%
327	B8	C14 N-(2-フリルメチル)-4-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	313	3.1	16.6	1.4	95%
328	B8	C15 N-(2-フリルメチル)-4-[(1S)-2-オキソ-ボルナン-10-スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	421	2.4	9.5	1.7	99%
329	B8	C16 N-(2-フリルメチル)-4-[(2-フェニルエチル)スルホニル]アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	425	1.6	6.3	1.8	98%

表 5-12

実施 例番 号			化合物名	MS (M ⁺ +1)	収量 (mg)	収率 (%)	保持時間 (min)	純度
	B8	C17						
330	B8	C17	N-(2-フリルメチル)-4-[[(4-メチルフエニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	361	1.6	7.4	1.6	91%
331	B8	C18	N-(2-フリルメチル)-4-[[(2-ナフチルスルホニル) アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	397	0.1	0.4	1.7	97%
332	B8	C19	4-[[(4-フルオロフェニル) スルホニル] アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	365	0.1	0.5	1.6	84%
333	B8	C20	N-(2-フリルメチル)-4-[[(メシチルスルホニル) アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	389	2.5	10.7	1.8	92%
334	B8	C21	N-(2-フリルメチル)-4-[[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル) スルホニル] アミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	422	3.9	15.4	1.7	95%
335	B8	C22	4-[[(4-クロロフェニル) スルホニル] アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	381	1.3	5.7	1.7	83%
336	B8	C23	4-[[(4-ブロモフェニル) スルホニル] アミノ]-N-(2-フリルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	425	3.8	14.9	1.7	91%

実施例 337

N- (3- ((ベンジルアミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 37 で合成した 4- ((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1
 5 H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.30 g, 1.30 mmol)、ベンジル
 アミン (0.14 g, 1.30 mmol)、HOBt (0.21 g, 1.60 mmol) およびWSC (0.30 g, 1.60 mmol) のDMF (10 mL)
 溶液を室温で終夜攪拌した。混合液を水で希釈し、生じた白色沈殿をろ取した。
 固体を酢酸エチルに溶解させ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリ
 10 ウムにて乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残さを塩基性シリカゲル
 カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、標題化合物 0.19 g
 (収率 46%) を得た。融点 204-205°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.50 (2H, d, $J=6.3$ Hz),
 , 7.13-7.43 (5H, m), 7.59-7.74 (1H, m), 8.0
 15 7 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 8.11-8.22 (1H, m), 8.43
 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.02 (1H, t,
 $J=5.9$ Hz), 11.61 (1H, br), 13.37 (1H, br)。

実施例 338

N- (3- ((2-フェニルエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾ
 20 ル-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4- ((ピリジン-2-イ
 ルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2-フェニルエ
 チルアミンとを用い、標題化合物 0.22 g (収率 49%) を得た。融点 214
 -215°C (THF-酢酸エチル)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.87 (2H, t, $J=7.4$ Hz),
 , 3.30-3.68 (2H, m), 7.01-7.43 (5H, m), 7.5
 4-7.80 (1H, m), 7.99-8.11 (1H, m), 8.12-8.

2.2 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.46 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 11.62 (1H, s), 13.54 (1H, s)。

実施例 339

5 N-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2-アミノイン
10 ダンとを用い、標題化合物 0.16 g (収率 35%) を得た。融点 233-234°C (THF-酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.01-3.25 (4H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 7.14-7.25 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.08 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 11.65 (1H, s), 13.34 (1H, br)。

実施例 340

N-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

20 実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 1-アミノイン
タンとを用い、標題化合物 0.15 g (収率 34%) を得た。融点 234-235°C (THF-酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.02-2.24 (1H, m), 2.33-2.48 (1H, m), 2.73-2.91 (1H, m), 2.94-3.13 (1H, m), 5.60 (1H, q, $J=8.2$ Hz), 7.08-7.35 (4H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 8.01-8.13 (1

H, m), 8.17 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.76 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 11.68 (1H, s), 13.35 (1H, br)。

実施例 341

- 5 N-(3-(アニリノカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸とアニリンとを用い、標題化合物 0.14 g (収率 35%) を得た。融点 281-282°C (TH

- 10 F-酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.12 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.37 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.60-7.76 (1H, m), 7.86 (2H, d, $J=7.7$ Hz), 8.01-8.13 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.50 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 10.30 (1H, s), 11.57 (1H, s), 13.56 (1H, br)。

実施例 342

N-(3-(((3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

- 20 実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 3-フェニルプロピルアミンとを用い、標題化合物 0.21 g (収率 47%) を得た。融点 179-180°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.75-1.94 (2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 7.10-7.38 (5H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 8.02-8.11 (1H, m), 8.13-8.21 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=0$).

8 Hz), 8.50 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.65–8.85 (1H, m), 11.64 (1H, s), 13.32 (1H, s)。

実施例 343

N-(3-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 3-トリフルオロメチルアニリンとを用い、標題化合物 0.15 g (収率 31%) を得た。融点 236–237°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.47 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.66–7.75 (1H, m), 8.02–8.13 (1H, m), 8.13–8.22 (2H, m), 8.34 (1H, m), 8.53 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.70 (1H, br), 11.49 (1H, s), 13.63 (1H, br)。

実施例 344

N-(3-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸とシクロペンチルアミンとを用い、標題化合物 0.18 g (収率 45%) を得た。融点 240–241°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.40–1.76 (6H, m), 1.79–1.97 (2H, m), 4.17–4.41 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J=5.6 Hz and 6.8 Hz), 8.00–8.12 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.40 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=4.8 Hz),

11.66 (1H, s), 13.31 (1H, br)。

実施例 345

N-(3-((イソプロピルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

- 5 実施例 337と同様にして、参考例 37で合成した4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸とイソプロピルアミンとを用い、標題化合物0.14g (収率40%)を得た。融点254-255°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.18 (3H, s), 1.20 (3H, s), 4.12-4.24 (1H, m), 7.68 (1H, ddd, J=1.3 Hz and 4.9 Hz and 7.3 Hz), 8.07 (1H, dt, J=1.3 Hz and 7.3 Hz), 8.11-8.17 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.73-8.77 (1H, m), 11.65 (1H, s), 13.32 (1H, br)。

15 実施例 346

N-(3-((メチルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

- 20 実施例 337と同様にして、参考例 37で合成した4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸とメチルアミンとを用い、標題化合物0.13g (収率42%)を得た。融点248-249°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (Methanol-d₄) : δ 2.94 (3H, s), 7.52-7.67 (1H, m), 7.92-8.06 (1H, m), 8.13-8.24 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.62-8.78 (1H, m)。

25 実施例 347

N-(3-((2-フリルメチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸とフルフリルアミンとを用い、標題化合物 0.22 g (収率 69%) を得た。融点 198-199 °C (THF-酢酸エチル-ヘキサン)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 4.47 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$) , 6.27 (1H, dd, $J=0.7\text{ Hz}$ and 3.3 Hz) , 6.40 (1H, dd, $J=1.8\text{ Hz}$ and 3.3 Hz) , 7.57 (1H, dd, $J=0.7\text{ Hz}$ and 1.8 Hz) , 7.68 (1H, ddd, $J=1.4\text{ Hz}$ and 4.8 Hz and 7.5 Hz) , 8.07 (1H, dt, $J=1.4\text{ Hz}$ and 7.5 Hz) , 8.12-8.20 (1H, m) , 8.42 (1H, s) , 8.71-8.80 (1H, m) , 8.87 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$) , 11.59 (1H, s) , 13.37 (1H, br)。
- 10

実施例 348

- N-(3-((2-(1H-インドール-3-イル) エチル) アミノ) カルボ
15 ニル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸とトリプタミンとを用い、標題化合物 0.30 g (収率 61%) を得た。融点 250-251 °C (THF-酢酸エチル-ヘキサン)。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.97 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$) , 3.59 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$) , 6.94-7.03 (1H, m) , 7.04-7.12 (1H, m) , 7.21 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$) , 7.34 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$) , 7.61 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$) , 7.68 (1H, ddd, $J=1.0\text{ Hz}$ and 4.8 Hz and 7.5 Hz) , 8.08 (1H, dt, $J=1.5\text{ Hz}$ and 7.5 Hz) , 8.16 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$) , 8.41 (1H, s) , 8.50 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$) , 8.77 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$) , 10.8
- 25

4 (1H, br), 11.65 (1H, s), 13.32 (1H, br)。

実施例 349

N-(3-((シクロヘキシルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

- 5 実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸とシクロヘキシルアミンとを用い、標題化合物 0.18 g (収率 45%) を得た。融点 262-263°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.93-1.89 (10H, m), 3
10 .70-3.94 (1H, m), 7.56-7.78 (1H, m), 7.94-8.24 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=4.2 Hz), 11.67 (1H, s), 13.31 (1H, s)。

実施例 350

15 N-(3-((2-((5-シアノピリジン-2-イル)アミノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と参考例 38 で合成した 6-((2-アミノエチル)アミノ)ニコチノニトリルとを用い、標題化
20 合物 0.35 g (収率 72%) を得た。融点 292-293°C (THF)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.49 (4H, br), 6.57 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 7.76 (1H, br), 8.04-8.10 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.41 (2H, s), 8.56 (1H, br), 8.75 (1H, d, J=4.0 Hz),
25 , J=4.0 Hz), 11.61 (1H, s), 13.33 (1H, br)。

実施例 351

N-(3-((2-(4-ブロモフェニル)エチル)アミノ)カルボニル)-

1 H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸と 4-ブロモフェニルエチルアミンとを用い、標題化合物 0.35 g (収率 66%) を得た。融点
5 266-270°C (THF-酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.85 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.51 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.61-7.76 (1H, m), 7.99-8.11 (1H, m), 8.12-8.20 (1H, m), 8.
10 40 (1H, s), 8.48 (1H, t, $J=6.00\text{ Hz}$), 8.67-8.81 (1H, m), 11.60 (1H, s), 13.30 (1H, br)。

実施例 352

N-(3-((2-ピリジン-3-イルエチル) アミノ) カルボニル)-1 H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

15 実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1 H-ピラゾール-3-カルボン酸と 3-(2-アミノエチル) ピリジンを用い、標題化合物 0.17 g (収率 50%) を得た。融点
267-268°C (メタノール-THF-酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.90 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.55 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=4.8\text{ Hz}$ and $J=7.8$), 7.61-7.79 (2H, m), 8.00-8.
20 11 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.35-8.44 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 11.59 (1H, s), 13.
25 32 (1H, br)。

実施例 353

N-(3-((3-イソプロポキシプロピル) アミノ) カルボニル)-1 H-

ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 3-イソプロポキシプロピルアミンを用い、標題化合物 0.26 g (収率 61%) を得た。融点

5 152-153°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.43 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 3.48-3.58 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 8.07 (1H, dt, $J=1.8\text{ Hz}$ and 7.6 Hz), 8.12-8.18 (1H, m), 8.37-8.45 (2H, m), 8.73-8.78 (1H, m), 11.64 (1H, s), 13.31 (1H, s)。

実施例 354

15 N-(3-((ビフェニル-4-イルメチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 4-フェニルベンジルアミンを用い、標題化合物 0.28 g (収率 56%) を得た。融点 227-228°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.53 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.27-7.38 (1H, m), 7.45 (4H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.56-7.75 (5H, m), 7.99-8.10 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.43 (1H, s), 8.65-8.80 (1H, m), 9.07 (1H, t, $J=6.2\text{ Hz}$), 11.61 (1H, s), 13.37 (1H, br)。

実施例 355

N-(3-((2-フェノキシエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾ

ールー４－イル) ピリジン－２－カルボキサミド

実施例 3 3 7 と同様にして、参考例 3 7 で合成した 4－((ピリジン－２－イルカルボニル) アミノ)－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸と ２－フェノキシエチルアミンを用い、標題化合物 0. 3 2 g (収率 7 1 %) を得た。融点 1 8 2
5 －1 8 3 °C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 6 8 (2 H, q, J=6. 1 H z), 4. 1 3 (2 H, t, J=6. 1 H z), 6. 8 2-7. 1 1 (3 H, m), 7. 2 1-7. 3 8 (2 H, m), 7. 6 1-7. 7 7 (1 H, m), 8. 0 1-8. 1 2 (1 H, m), 8. 1 2-8. 2 3 (1 H, m), 8. 4 1 (1 H,
10 s), 8. 5 4 (1 H, t, J=6. 1 H z), 8. 6 9-8. 8 3 (1 H, m), 1 1. 6 1 (1 H, s), 1 3. 3 5 (1 H, b r)。

実施例 3 5 6

N－(3－((2－メトキシエチル) アミノ) カルボニル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル) ピリジン－２－カルボキサミド

15 実施例 3 3 7 と同様にして、参考例 3 7 で合成した 4－((ピリジン－２－イルカルボニル) アミノ)－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸と ２－メトキシエチルアミンを用い、標題化合物 0. 1 4 g (収率 3 6 %) を得た。融点 1 6 6 －1 6 7 °C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3. 2 7 (3 H, s), 3. 4 1-3. 5 4 (4 H, m), 7. 6 0-7. 8 2 (1 H, m), 8. 0 1-8. 1 2 (1 H, m), 8. 1 3-8. 2 2 (1 H, m), 8. 2 5-8. 3 6 (1 H, m), 8. 4 0 (1 H, s), 8. 6 7-8. 8 4 (1 H, m), 1 1. 6 0 (1 H, s), 1 3. 3 2 (1 H, b r)。

実施例 3 5 7

25 N－(3－((2－イソプロポキシエチル) アミノ) カルボニル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル) ピリジン－２－カルボキサミド

実施例 3 3 7 と同様にして、参考例 3 7 で合成した 4－((ピリジン－２－イ

ルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と2-イソプロポ
キシエチルアミンを用い、標題化合物0.23g (収率57%) を得た。融点1
63-164°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.08 (3H, s), 1.10 (3H
5, s), 3.37-3.46 (2H, m), 3.46-3.53 (2H, m),
3.54-3.68 (1H, m), 7.59-7.78 (1H, m), 8.07
(1H, dt, J=1.8Hz and J=7.6Hz), 8.15 (1H,
d, J=7.6Hz), 8.24 (1H, t, J=5.7Hz), 8.40 (1
H, s), 8.67-8.82 (1H, m), 11.60 (1H, s), 13.
10 30 (1H, br)。

実施例358

N-(3-(((2-シアノエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール
-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例337と同様にして、参考例37で合成した4-((ピリジン-2-イ
15 ルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と2-シアノエチ
ルアミンを用い、標題化合物0.18g (収率48%) を得た。融点223-2
24°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.81 (2H, t, J=6.5Hz)
, 3.54 (2H, q, J=6.5Hz), 7.61-7.78 (1H, m),
20 8.07 (1H, dt, J=1.6Hz and 7.7Hz), 8.16 (1
H, d, J=7.7Hz), 8.42 (1H, s), 8.67-8.82 (2H
, m), 11.57 (1H, s), 13.39 (1H, br)。

実施例359

N-(3-(((2-オキソ-2-フェニルエチル) アミノ) カルボニル) -1
25 H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例337と同様にして、参考例37で合成した4-((ピリジン-2-イ
ルカルボニル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と2-オキソ-2

ーフェニルエチルアミンを用い、標題化合物 0.15 g (収率 33%) を得た。
融点 270–271°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 4.83 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.58 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.63–7.76 (2H, m),
5 7.99–8.11 (3H, m), 8.15 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.44 (1H, s), 8.60 (1H, t, J=5.8), 8.69 (1H, d, J=4.6 Hz), 11.56 (1H, s), 13.40 (1H, br)。

実施例 360

N-(3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)カルボニル)-1
10 H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用い、標題化合物 0.27 g (収率 66%) を得た。
融点 235–236°C (酢酸エチル)。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.89–4.29 (2H, m), 7.57–7.87 (1H, m), 8.08 (1H, dt, J=1.5 Hz and 7.6 Hz), 8.16 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.03 (1H, t, J=6.5 Hz), 11.50 (1H, s), 13.49 (1H, br)。

20 実施例 361

N-(3-((2-(フェニルチオ)エチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 337 と同様にして、参考例 37 で合成した 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2-(フェニル
25 チオ)エチルアミンを用い、標題化合物 0.20 g (収率 41%) を得た。融点 180–181°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 3.09–3.24 (2H, m), 3.

4.4-3.60 (2H, m), 7.14-7.25 (1H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.62-7.79 (1H, m), 8.02-8.11 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.58-8.69 (1H, m), 8.71-8.82 (1H, m), 11.59 (1H, s), 13.35 (1H, br)。

実施例 362

N-シクロペンチル-4-((2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様にして、参考例 13 で得た 4-アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率 46%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44-1.84 (6H, m), 1.99-2.15 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.38-4.56 (1H, m), 4.89 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 10.17 (1H, s), 11.20 (1H, s)。

実施例 363

N-(3-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルニコチンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 13 で得た 4-アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 2-メチルニコチン酸を用いて標題化合物を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45-1.84 (6H, m), 1.98-2.15 (2H, m), 2.80 (3H, s), 4.25-4.44 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=4.9, 7.7\text{ Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=1.7, 7.7\text{ Hz}$), 8.

4.8 (1H, s), 8.61 (1H, dd, $J=1.7, 4.9$ Hz), 10.21 (1H, s), 10.53 (1H, s)。

実施例 364

N-(3-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-
5 イル)-6-メチルニコチンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 13 で得た 4-アミノ-N-シクロペンチル-
1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 6-メチルニコチン酸を用いて標題化
合物を得た。収率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46-1.6 (6H, m), 2.02-
10 2.20 (2H, m), 2.64 (3H, s), 4.33-4.50 (1H, m)
, 6.87 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.1$
Hz), 8.11 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 8.47 (1H,
s), 9.15 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.31 (1H, br s),
10.68 (1H, s)。

15 実施例 365

N-(3-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-
イル)-2-メトキシニコチンアミド

実施例 1 と同様にして、参考例 13 で得た 4-アミノ-N-シクロペンチル-
1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 2-メトキシニコチン酸を用いて標題
20 化合物を得た。収率 51%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45-1.85 (6H, m), 2.00
-2.16 (2H, m), 4.30 (3H, s), 4.35-4.57 (1H,
m), 6.84 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=4$
.9, 7.5 Hz), 8.32 (1H, dd, $J=2.0, 4.9$ Hz), 8.
25 52 (1H, s), 8.54 (1H, dd, $J=2.0, 7.5$ Hz), 10.
04 (1H, br s), 11.86 (1H, s)。

実施例 366

N-シクロペンチル-4-((2,6-ジフルオロベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例13で得た4-アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと2,6-ジフルオロ安息香酸を用いて
5 標題化合物を得た。収率62%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44-1.84 (6H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 4.27-4.46 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.99 (2H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.32-7.50 (1H, m), 8.49 (1H, s), 10.09 (1H, br s), 10.34 (1H, s)。
10

実施例367

N-シクロペンチル-4-(シクロペンタンカルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例13で得た4-アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドとシクロペンタンカルボン酸を用いて標
15 題化合物を得た。収率55%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.41-2.16 (16H, m), 2.77 (1H, septet, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.29-4.44 (1H, m), 6.82 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s), 9.72 (1H, s), 10.08 (1H, br s)。
20

実施例368

N-シクロペンチル-4-((2-エチルブタノイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例13で得た4-アミノ-N-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドとペンタン-3-カルボン酸を用いて標
25 題化合物を得た。収率36%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.93 (6H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1

. 47-1.85 (10H, m), 1.99-2.24 (3H, m), 4.30-4.46 (1H, m), 6.83 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.37 (1H, s), 9.71 (1H, s), 10.23 (1H, br s)。

実施例 369

5 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-フェノキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と 2-フェノキシエタンアミンを用いて標題化合物を得た。収率 89%。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.08 (3H, s), 3.67 (2H, dt, $J=5.9, 6.1$ Hz), 4.13 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.21-7.34 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.79-7.90 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 10.22 (1H, s), 10.62 (1H, s), 13.35 (1H, s)。

実施例 370

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 実施例 1 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と 2-メトキシエタンアミンを用いて標題化合物を得た。収率 49%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.08 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.40-3.52 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 7.81-7.90 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.35-8.44 (1H, m), 10.22 (1H, s), 10.63 (1H, s), 13.32 (1H, s)。

実施例 371

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-イソプロポキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と2-アミノエチルイソプロピルエーテルを用いて標題化合物を得た。収率89%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.09 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.08 (3H, s), 3.36-3.66 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.82-7.90 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.28-8.39 (1H, m), 8.32 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.62 (1H, s), 13.31 (1H, s)。

実施例372

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と3-アミノプロピオニトリルを用いて標題化合物を得た。収率76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.08 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.47-3.59 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.81-7.90 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.77-8.87 (1H, m), 10.22 (1H, s), 10.55 (1H, s), 13.40 (1H, s)。

実施例373

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と2-(ジメチルアミノ)エチルイソプロピルエーテルを用いて標題化合物を得た。収率76%。

ン酸塩とN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いて標題化合物を得た。収率34%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.08 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.41 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.34-3.44 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.63 (1H, s), 13.30 (1H, s)。

実施例374

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と2-アミノアセトフェノンを用いて標題化合物を得た。収率18%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.06 (3H, s), 4.83 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.44-7.51 (2H, m), 7.53-7.63 (2H, m), 7.66-7.74 (1H, m), 7.79-7.90 (1H, m), 8.02-8.13 (3H, m), 8.37 (1H, s), 8.68 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 10.20 (1H, s), 10.53 (1H, s), 13.41 (1H, s)。

実施例375

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例1と同様にして、参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用いて標題化合物を得た。収率76%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.08 (3H, s), 3.94–4.16 (2H, m), 7.44–7.54 (2H, m), 7.78–7.89 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.05–9.17 (1H, m), 10.22 (1H, s), 10.38 (1H, s), 13.49 (1H, s)。

実施例 376

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-(フェニルチオ)エチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と 2-(フェニルチオ)エチルアミンを用いて標題化合物を得た。収率 81%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.08 (3H, s), 3.13–3.21 (2H, m), 3.43–3.56 (2H, m), 7.16–7.23 (1H, m), 7.30–7.37 (2H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 7.47–7.55 (2H, m), 7.80–7.89 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.67–8.80 (1H, m), 10.22 (1H, s), 10.60 (1H, s), 13.35 (1H, s)。

実施例 377

N-(3-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

参考例 44 で得た N-シクロペンチル-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラジン-3-カルボキサミド (0.154 g, 0.65 mmol) とギ酸アンモニウム (300 mg) とのエタノール (5 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50%含水, 0.1 g) を加えて 15 時間攪拌した。触媒を濾過して除去し、ろ液を減圧留去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、飽和重曹水で洗浄し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物を DMF

(10 mL) に溶解し、ピラジン-2-カルボン酸 (96.3 mg, 0.776 mmol)、WSC (167 mg, 0.97 mmol) および HOBt (149 mg, 0.97 mmol) を加えて 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル 1:1) で精製し、標題化合物 0.15 g (収率 74%) を結晶として得た。融点 170-171°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40-1.80 (6H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.57 (3H, s), 4.35-4.50 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 8.60-8.70 (1H, m), 8.70-8.80 (1H, m), 9.42 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 10.03 (1H, brs), 10.93 (1H, brs)。

実施例 378

4-(ベンゾイルイルアミノ)-N-シクロペンチル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 44 で得た N-シクロペンチル-5-メチル-4-ニトロ-1H-ピラジン-3-カルボキサミド (0.103 g, 0.43 mmol) とギ酸アンモニウム (200 mg) とのエタノール (5 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50%含水, 0.05 g) を加えて 15 時間攪拌した。触媒を濾過して除去し、ろ液を減圧留去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、飽和重曹水で洗浄し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物を DMF (10 mL) に溶解し、安息香酸 (63.4 mg, 0.52 mmol)、WSC (111 mg, 0.65 mmol) および HOBt (88 mg, 0.65 mmol) を加えて 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製し、標題化合物 70 mg (収率 52%) を非結晶性粉末として

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45–1.80 (6H, m), 1.95–2.15 (2H, m), 2.56 (3H, s), 4.30–4.45 (1H, m), 6.82 (1H, brs), 7.40–7.60 (3H, m), 7.95–8.05 (2H, m), 9.90 (1H, s)。

実施例 379

N-(3-((シクロペンチルアミノ)カルボニル)-5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

参考例 45 で得た N-シクロペンチル-5-エチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (85 mg, 0.34 mmol) とギ酸アンモニウム (150 mg) とのエタノール (5 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (50%含水, 50 mg) を加えて 8 時間攪拌した。触媒を濾過して除去し、ろ液を減圧留去した。残留物を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、飽和重曹水で洗浄し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去した。残留物を DMF (10 mL) に溶解し、ピラジン-2-カルボン酸 (50 mg, 0.40 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸 (8.7 mg, 0.0505 mmol) および N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (68 mg, 0.505 mmol) を加えて 15 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル 1:1) で精製し、標題化合物 86.7 mg (収率 78%) を結晶として得た。融点 175–176°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.29 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.40–1.85 (6H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 3.06 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 4.35–4.50 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 8.60–8.70 (1H, m), 8.70–8.80 (1H, m), 9.43 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 9.87 (1H, brs), 1

0.96 (1H, brs)。

実施例380

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

- 5 参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩 (0.46g, 1.0mmol)、アミノアセトニトリル (259mg, 1.0mmol) およびトリエチルアミン (0.21mL, 1.2mmol) のDMF (10mL) 溶液に、WSC (206mg, 1.2mmol) とHOBt (162mg, 1.2mmol) とを加えて室温で4.5時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重層水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、標題化合物0.28g (収率86%) を結晶として得た。融点255-260°C (分解)。
- 10

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 2.08 (3H, s), 4.25-4.40 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.50-7.60 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.21 (1H, s), 10.24 (1H, s), 10.35 (1H, s), 13.48 (1H, s)。

20 実施例381

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-tert-ブトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

- 実施例380と同様にして、参考例43で得た4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と2-tert-ブトキシエチルアミンを用いて、標題化合物0.30g (収率77%) を結晶として得た。融点124-126°C。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.14 (9H, s), 2.08 (3H

, s), 3.35–3.50 (4H, m), 7.45–7.55 (2H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.22–8.35 (1H, m), 8.33 (1H, s), 10.23 (1H, s), 10.62 (1H, s), 13.32 (1H, s)。

5 実施例 382

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 380 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエン
 10 ルホン酸塩と 2-(メチルスルホニル)エチルアミンを用いて、標題化合物 0.25 g (収率 69%) を結晶として得た。融点 230–232°C。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 2.06 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.38 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.63–3.80 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.80–7.90 (1H, m)
 15), 8.11 (1H, s), 8.32 (1H, s), 10.21 (1H, s), 10.53 (1H, s), 13.38 (1H, s)。

実施例 383

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-((4-クロロフェニル)スルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 実施例 380 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエン
 ルホン酸塩と 2-((4-クロロフェニル)スルホニル)エチルアミンを用いて、標題化合物 0.38 g (収率 84%) を結晶として得た。融点 219–220°C。

25 ¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 2.07 (3H, s), 3.50–3.70 (4H, m), 7.47 (1H, s), 7.45–7.55 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.40 Hz), 7.80–7.90 (1H, m),

7. 91 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8. 12 (1H, s), 8. 28 (1H, s), 8. 40–8. 50 (1H, m), 10. 21 (1H, s), 10. 42 (1H, s), 13. 30 (1H, s)。

実施例 384

5 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(2-(ピリジン-2-イルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 380 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と 2-(ピリジン-2-イルスルホニル)エチルアミンを用いて、
 10 題化合物 0. 38 g (収率 90%) を結晶として得た。融点 240–241℃。
 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 2. 09 (3H, s), 3. 33 (3H, s), 3. 60–3. 75 (2H, m), 3. 75–3. 85 (2H, m), 7. 49 (1H, s), 7. 45–7. 60 (1H, m), 7. 65–7. 75 (1H, m), 7. 80–7. 90 (1H, m), 8. 00–8. 20 (3H, m),
 15 8. 30 (1H, s), 8. 50–8. 60 (1H, m), 8. 75 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 10. 23 (1H, s), 10. 45 (1H, s), 13. 32 (1H, s)。

実施例 385

4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-N-(3-イソプロポキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
 20

実施例 380 と同様にして、参考例 43 で得た 4-((3-(アセチルアミノ)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩と 3-イソプロポキシプロピルアミンを用いて、標題化合物 0. 36 g (収率 93%) を結晶として得た。融点 140–142℃。
 25 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1. 09 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1. 70–1. 82 (2H, m), 2. 08 (3H, s), 3. 30–3. 50 (4H, m), 3. 50–3. 60 (1H, m), 7. 45–7. 55 (2

H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.45–8.55 (1H, m), 10.22 (1H, s), 10.69 (1H, s), 13.32 (1H, s)。

実施例386

- 5 N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

参考例47で得た4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.66 g, 2.0 mmol) と3-アミノプロピオニトリル (0.18 mL, 2.4 mmol) とのDMF (15 mL) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) とHOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で6時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製して、標題化合物0.75 g (収率92%) を結晶として得た。融点186–187℃。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.65–3.80 (1H, m), 4.00–4.55 (1H, m), 5.36 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.20–7.30 (1H, m), 7.32 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.75 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.03 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.58 (1H, s), 11.53 (1H, s)。

実施例387

N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール

ー４－イル)－６－メチルピリジン－２－カルボキサミド

実施例３８６で得たＮ－〔３－((２－シアノエチル)アミノ)カルボニル)－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕－６－メチルピリジン－２－カルボキサミド(０．７０ｇ，１．８３mmol)、p－トルエンスルホン酸・一水和物(０．７７ｇ，４．０３mmol)およびエタノール(２５mL)の混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物０．５３ｇ(収率９７％)を得た。融点２２５－２２７℃。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 2.61 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=6.2Hz), 3.55 (2H, q, J=6.2Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, t, J=5.8Hz), 11.52 (1H, s), 13.36 (1H, s)。

実施例３８８

６－メチル－Ｎ－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－３－((２，２，２－トリフルオロエチル)アミノ)カルボニル)－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)ピリジン－２－カルボキサミド

参考例４７で得た４－((６－メチルピリジン－２－イル)カルボニル)アミノ)－１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル)－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸(０．６６ｇ，２．０mmol)と２，２，２－トリフルオロエチルアミン(０．１９mL，２．４mmol)とのDMF(１０mL)溶液に、WSC(０．４１ｇ，２．４mmol)とHOBt(０．３２ｇ，２．４mmol)とを加えて室温で２．５時間撹拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン－酢酸エチル

1 : 1) で精製して、標題化合物 0.77 g (収率 94%) を結晶として得た。
融点 184–185°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.80 (4H, m), 2.07 (2H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 2.15–2.30 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.65–3.80 (1H, m), 4.05–4.20 (3H, m), 5.38 (1H, dd, $J=9.6, 2.4\text{ Hz}$), 7.10–7.20 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 11.51 (1H, s)。

10 実施例 389

6-メチル-N-(3-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 388 で得た 6-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.72 g, 1.75 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.67 g, 3.50 mmol) およびエタノール (15 mL) の混合物を 60°C で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサーン-酢酸エチル 1 : 1) で精製して、標題化合物 0.45 g (収率 79%) を得た。融点 257–258°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 2.61 (3H, s), 4.00–4.20 (2H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 7.90–8.00 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.90–9.03 (1H, m), 11.44 (1H, s), 13.47 (1H, s)。

実施例 390

N-(3-((3-フェノキシプロピル) アミノ) カルボニル)-1-(テト

ラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン
-2-カルボキサミド

参考例 5 4 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.64 g, 2.0 mmol) と 3-フェノキシプロピルアミン (0.36 g, 2.4 mmol) との DMF (10 mL) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で 7 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.65 g (収率 72%) を結晶として得た。融点 106-107℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.15 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.00–2.35 (3H, m), 3.71 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.65–3.80 (1H, m), 4.12 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.02–4.20 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.90–7.02 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.1, 4.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.73 (1H, s)。

实施例 391

N-（3-（（3-フェノキシプロピル）アミノ）カルボニル）-1H-ピラ
ゾール-4-イル）ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 390 で得た N- (3- ((3-フェノキシプロピル) アミノ) カル
25 ボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール
-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.60 g, 1.33 mmol)
、 p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.51 g, 2.67 mmol) および

エタノール（15 mL）の混合物を60℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物0.44 g（収率90％）を得た。

5 融点182－184℃。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.95－2.10 (2H, m), 3.46 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.04 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.90－7.00 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.65－7.75 (1H, m), 8.02－8.15 (1H, m), 8.15 (10 1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.50－8.60 (1H, m), 8.75－8.80 (1H, m), 11.64 (1H, s), 13.33 (1H, s)。

実施例392

N－（1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－3－（（3, 3, 3
15 ートリフルオロプロピル）アミノ）カルボニル）－1H－ピラゾール－4－イル）ピリジン－2－カルボキサミド

参考例54で得た4－（（ピリジン－2－イルカルボニル）アミノ）－1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）－1H－ピラゾール－3－カルボン酸（0.50 g, 1.57 mmol）と3, 3, 3ートリフルオロプロピルアミン塩酸塩（0.235 g, 1.57 mmol）とのDMF（10 mL）溶液に、WSC（0.32 g, 1.89 mmol）とHOBt（0.26 g, 1.89 mmol）とトリエチルアミン（0.44 mL, 3.15 mmol）とを加えて室温で8時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物0.56
25 g（収率87％）を結晶として得た。融点144－145℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60－1.80 (3H, m), 2.00

5 − 2. 1 5 (2 H, m) , 2. 1 5 − 2. 3 0 (1 H, m) , 2. 4 0 − 2. 6
 0 (2 H, m) , 3. 7 5 (2 H, q, J = 6. 9 H z) , 3. 6 5 − 3. 8 0
 (1 H, m) , 4. 0 2 − 4. 1 5 (1 H, m) , 5. 3 7 (1 H, d, J = 9
 . 6 H z) , 7. 0 5 − 7. 2 0 (1 H, m) , 7. 4 0 − 7. 5 0 (1 H, m
) , 7. 8 8 (1 H, t, J = 7. 8 H z) , 8. 2 3 (1 H, d, J = 8. 1
 H z) , 8. 5 8 (1 H, s) , 1 1. 6 2 (1 H, s) 。

実施例 3 9 3

N − (3 − ((3, 3, 3 − トリフルオロプロピル) アミノ) カルボニル) −
 1 H − ピラゾール − 4 − イル) ピリジン − 2 − カルボキサミド

10 実施例 3 9 2 で得た N − (1 − (テトラヒドロ − 2 H − ピラン − 2 − イル) −
 3 − ((3, 3, 3 − トリフルオロプロピル) アミノ) カルボニル) − 1 H −
 ピラゾール − 4 − イル) ピリジン − 2 − カルボキサミド (0. 5 1 g, 1. 2 4
 mm o l) 、 p − トルエンスルホン酸 ・ 一水和物 (0. 4 7 g, 2. 4 8 mm o
 1) およびエタノール (1 5 m L) の混合物を 6 0 ° C で 5 時間攪拌した。反応液
 15 を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出し
 た結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0. 3 2 g (収率 7 9 %
) を得た。融点 2 4 1 − 2 4 3 ° C 。

20 ¹H − NMR (d₆ − DMSO) : δ 2. 5 0 − 2. 7 0 (2 H, m) , 3.
 5 4 (2 H, q, J = 6. 7 H z) , 7. 6 5 − 7. 7 5 (1 H, m) , 8. 0
 0 − 8. 1 5 (1 H, m) , 8. 1 6 (1 H, d, J = 9. 6 H z) , 8. 4 2
 (1 H, s) , 8. 5 5 − 8. 7 0 (1 H, m) , 8. 7 5 − 8. 8 0 (1 H,
 m) , 1 1. 5 8 (1 H, s) , 1 3. 3 8 (1 H, s) 。

実施例 3 9 4

25 N − (3 − ((シアノメチル) アミノ) カルボニル) − 1 − (テトラヒドロ −
 2 H − ピラン − 2 − イル) − 1 H − ピラゾール − 4 − イル) ピリジン − 2 − カル
 ボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.64 g, 2.0 mmol) と アミノアセトニトリル (0.11 g, 2.4 mmol) との DMF (10 mL) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) と トリエチルアミン (0.33 mL, 2.4 mmol) とを加えて室温で 6 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.54 g (収率 76%) を結晶として得た。融点 213-214°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 4.07 (2H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 4.42 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 5.38 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.17-7.30 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.60 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 11.49 (1H, s)。

実施例 395

N-(3-((シアノメチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 394 で得た N-(3-((シアノメチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.50 g, 1.41 mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.54 g, 2.82 mmol)、エタノール (20 mL) およびクロロホルム (10 mL) の混合物を 60°C で 6 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶

にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.35 g (収率 92%) を得た。融点 255°C 以上 (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 4.31 (2H, d, $J=4.5\text{ Hz}$),
 , 7.65–7.75 (1H, m), 8.08 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$),
 5 8.16 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.45 (1H, s), 8.75–9
 .00 (1H, m), 9.10–9.20 (1H, m), 11.49 (1H, s
), 13.47 (1H, s)。

実施例 396

N-(3-((2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル)アミノ)カルボニ
 10 ル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4
 -イル)ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(
 テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
 (0.63 g, 2.0 mmol) と 2-ピリジルエチレンジアミン・二塩酸塩 (
 15 0.50 g, 2.4 mmol) との DMF (10 mL) 溶液に、WSC (0.4
 1 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とトリエチ
 ルアミン (0.50 mL, 3.6 mmol) とを加えて室温で 10 時間攪拌した。
 反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した
 20 結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.62 g (収率 71%)
 を結晶として得た。融点 178–180°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.55–1.80 (3H, m), 2.00
 –2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.55–3.8
 0 (6H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 4.75–4.85 (1H
 25 , m), 5.36 (1H, dd, $J=9.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.44 (1H,
 d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.55–6.62 (1H, m), 7.35–7.70
 (1H, m), 7.85 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.10–8.20 (

1 H, m), 8.23 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 8.70–8.80 (1 H, m), 11.71 (1 H, s)。

実施例 397

N-(3-((2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 396 で得た N-(3-((2-(ピリジン-2-イルアミノ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.58 g, 1.33 mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.76 g, 4.00 mmol) およびエタノール (15 mL) の混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。反応液に飽和重層水 (10 mL) と水 (20 mL) とを加え、析出した結晶をろ取し、水、アセトンおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物 0.39 g (収率 82%) を得た。融点 260–262℃。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 3.40–3.60 (4 H, m), 6.40–6.50 (2 H, m), 6.60–6.70 (1 H, m), 7.37 (1 H, t, $J=6.8$ Hz), 7.60–7.75 (1 H, m), 7.95–8.03 (1 H, m), 8.07 (1 H, t, $J=6.8$ Hz), 8.16 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 8.40 (1 H, s), 8.60–8.70 (1 H, m), 8.70–8.80 (1 H, m), 11.64 (1 H, s), 13.32 (1 H, s)。

実施例 398

N-(3-((2-アニリノエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.63 g, 2.0 mmol) と N-フェニルエチレンジアミン (0.31 m

L, 2.4 mmol) との DMF (10 mL) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) と トリエチルアミン (0.33 mL, 2.4 mmol) とを加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.69 g (収率 79%) を結晶として得た。融点 182–183°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.55–1.80 (3H, m), 1.95–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.35–3.50 (2H, m), 3.65–3.80 (3H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 5.35 (1H, dd, $J=9.6\text{ Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.72 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10–7.30 (3H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 7.88 (1H, td, $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.69 (1H, s)。

実施例 399

N-(3-(((2-アニリノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 398 で得た N-(3-(((2-アニリノエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.64 g, 1.47 mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.84 g, 4.42 mmol) およびエタノール (15 mL) の混合物を 70°C で 5 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.28 g (収率 54%) を得た。融点 184–186°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 3.15–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (2H, m), 5.70–5.80 (1H, m), 6.50–6.60 (1H, m), 6.62 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.00–7.15 (2H, m), 7.63–7.75 (1H, m), 8.00–8.15 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.42 (1H, s), 8.50–8.60 (1H, m), 8.75–8.80 (1H, m), 11.63 (1H, s), 13.33 (1H, s)。

実施例400

N-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

参考例54で得た4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.63g, 2.0mmol)と2-アミノエタノール(0.14mL, 2.4mmol)とのDMF(10mL)溶液に、WSC(0.41g, 2.4mmol)とHOBt(0.32g, 2.4mmol)とトリエチルアミン(0.33mL, 2.4mmol)とを加えて室温で10時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物0.53g(収率73%)を結晶として得た。融点214–215°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.60–3.80 (3H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.20–7.40 (1H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 7.87 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 8.72

(1H, d, J=5.4 Hz), 11.65 (1H, s)。

実施例 401

N-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

- 5 実施例 400 で得た N-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.48 g, 1.34 mmol)、
 10 p-トルエンスルホン酸・一水和物 (0.51 g, 2.67 mmol) およびエタノール (10 mL) の混合物を 60℃ で 3 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えてろ取し、標題化合物 0.32 g (収率 87%) を得た。融点 155-156℃。

- ¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 3.30-3.50 (3H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.08 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.20-8.30 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=4.5 Hz), 11.63 (1H, s), 13.32 (1H, s)。

20 実施例 402

N-(2-シアノエチル)-4-(シクロペンチルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

- 25 参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (395 mg, 1.5 mmol) とシクロペンタンカルボン酸 (0.179 mL, 1.65 mmol) との DMF (5 mL) 溶液に、WSC (345 mg, 1.8 mmol)

o 1) と HOBt (243 mg, 1.8 mmol) とを加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン、1:1) で精製し、標題化合物 444 mg (収率 75%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.57–2.25 (14H, m), 2.67–2.80 (3H, m), 3.63–3.75 (3H, m), 3.97–4.07 (1H, m), 5.27–5.23 (1H, m), 7.24 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s), 9.39 (1H, s)。

10 実施例 403

N-(2-シアノエチル)-4-(2-フロイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 2-フランカルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率 74%。融点 157–159°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.01–2.12 (2H, m), 2.13–2.25 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.65–3.79 (3H, m), 4.02–4.13 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 9.5 Hz), 6.54 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 3.6 Hz), 7.20–7.26 (2H, m), 7.55–7.56 (1H, m), 8.45 (1H, s), 10.27 (1H, s)。

実施例 404

25 N-(2-シアノエチル)-4-(3-メチルベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノ

エチル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール
- 3 - カルボキサミドと3-メチル安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率6
6%。融点113-114°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60-1.81 (3H, m), 2.02
5 - 2.11 (1H, m), 2.13-2.48 (1H, m), 2.44 (3H,
s), 2.74 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.67-3.79 (3H, m
) , 4.03-4.11 (1H, m), 5.36 (1H, dd, J = 2.3 Hz,
9.5 Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.33-7.40 (2
H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.54
10 (1H, s), 10.27 (1H, s)。

実施例405

N-(2-シアノエチル) - 4 - (3-メトキシベンゾイルアミノ) - 1 - (テ
トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミ
ド

15 実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N-(2-シアノ
エチル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール
- 3 - カルボキサミドと3-メトキシ安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率
82%。融点118-121 (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60-1.78 (3H, m), 1.99
20 - 2.09 (2H, m), 2.12-2.43 (1H, m), 2.74 (2H,
t, J=6.6 Hz), 3.67-3.75 (3H, m), 3.88 (3H, s
) , 4.02-4.10 (1H, m), 5.36 (1H, dd, J=2.2 Hz
and 9.3 Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.22-7.2
8 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.46-7.50
25 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 8.53 (1H, s)。

実施例406

N-(2-シアノエチル) - 4 - (2,2-ジメチルプロパノイルアミノ) - 1

ー（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド

実施例４０２と同様にして、参考例５２で得た４－アミノ－Ｎ－（２－シアノエチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドとピバリン酸を用いて標題化合物を得た。収率８７％。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.31 (9H, s), 1.61–1.75 (3H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.10–2.19 (1H, m), 2.72 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.63–3.75 (3H, m), 3.99–4.06 (1H, m), 5.31 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$ and 9.3 Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 8.40 (1H, s), 9.75 (1H, br s)。

実施例４０７

Ｎ－（２－シアノエチル）－４－（２－チエニルカルボニルアミノ）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド

実施例４０２と同様にして、参考例５２で得た４－アミノ－Ｎ－（２－シアノエチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミドとチオフェン－２－カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率８８％。融点１５５–１５８℃（酢酸エチル－ヘキサン）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.78 (3H, m), 1.99–2.09 (2H, m), 2.12–2.45 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.68–3.78 (3H, m), 3.88 (3H, s), 4.03–4.10 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$ and 9.3 Hz), 7.13 (1H, dd, $J=3.7\text{ Hz}$ and 5.1 Hz), 7.20–7.28 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$ and 5.1 Hz), 7.67 (1H, dd, $J=1.2\text{ Hz}$ a

nd 3.7 Hz), 8.45 (1H, s)。

実施例408

4-(3-シアノベンゾイルアミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

5 実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと3-シアノ安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率84%。融点161-163℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.82 (3H, m), 1.99-2.26 (3H, m), 2.75 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.70-3.78 (3H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=2.3\text{ Hz}$ and 9.4 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.63 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.81-7.86 (1H, m), 8.11-8.17 (1H, m), 8.25-8.27 (1H, m), 8.51 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

実施例409

N-(2-シアノエチル)-4-(4-メチルベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと4-メチル安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率74%。融点133-135℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.82 (3H, m), 2.00-2.36 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.70-3.78 (3H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=2.3\text{ Hz}$ and 9.5 Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.53 (

1 H, s), 10.28 (1 H, s)。

実施例 410

N-(2-シアノエチル)-4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-1-(テ
トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミ
5 ド

実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノ
エチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール
-3-カルボキサミドと 4-メトキシ安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率
82%。融点 162-164°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.01
-2.13 (2H, s), 2.15-2.36 (1H, m), 2.79 (2H,
t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.68-3.78 (3H, m), 3.87 (3H, s
) , 4.02-4.12 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$
and 9.3 Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.23-
15 7.28 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.52 (1
H, s), 10.24 (1H, s)。

実施例 411

N-(2-シアノエチル)-4-(シクロペンチルカルボニル)アミノ)-1
H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 実施例 401 と同様にして、実施例 402 で得た N-(2-シアノエチル)-
4-(シクロペンチルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピ
ラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物
を得た。収率 75%。融点 180-181°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-2.07 (9H, m), 2.74
25 -2.82 (3H, m); 3.69 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.72 (1
H, br), 8.25 (1H, s), 9.51 (1H, s), 12.60 (1
H, s)。

実施例 4 1 2

N- (2-シアノエチル) - 4- (2-フロイルアミノ) - 1H-ピラゾール-
3-カルボキサミド

実施例 4 0 1 と同様にして、実施例 4 0 3 で得た N- (2-シアノエチル) -
5 4- (2-フロイルアミノ) - 1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)
- 1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率 7 5
%。融点 (分解) 2 6 0 - 2 6 5 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2. 8 1 (2 H, t, $J=6. 5 \text{ Hz}$)
, 3. 5 3 (2 H, q, $J=6. 5 \text{ Hz}$) , 6. 7 1 - 6. 7 4 (1 H, m) ,
10 7. 2 3 (1 H, d, $J=3. 0 \text{ Hz}$) , 7. 9 7 (1 H, s) , 8. 2 9 (1
H, s) , 8. 8 1 (1 H, t, $J=5. 8 \text{ Hz}$) , 10. 4 9 (1 H, s) ,
1 3. 3 7 (1 H, m) 。

実施例 4 1 3

N- (2-シアノエチル) - 4- (3-メチルベンゾイルアミノ) - 1H-ピラ
15 ゴール-3-カルボキサミド

実施例 4 0 1 と同様にして、実施例 4 0 4 で得た N- (2-シアノエチル) -
4- (3-メチルベンゾイルアミノ) - 1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-
イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。
収率 8 2 %。融点 1 4 9 - 1 5 1 °C (酢酸エチル-ヘキサン)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 2. 4 5 (3 H, s) , 2. 7 7 (2 H, t
, $J=6. 6 \text{ Hz}$) , 3. 7 5 (2 H, q, $J=6. 6 \text{ Hz}$) , 7. 3 5 - 7.
4 3 (3 H, m) , 7. 7 0 - 7. 8 0 (2 H, m) , 8. 5 2 (1 H, s) ,
10. 3 3 (1 H, s) , 10. 4 5 (1 H, b r s) 。

実施例 4 1 4

25 N- (2-シアノエチル) - 4- (3-メトキシベンゾイルアミノ) - 1H-ピ
ラゾール-3-カルボキサミド

実施例 4 0 1 と同様にして、実施例 4 0 5 で得た N- (2-シアノエチル) -

4- (3-メトキシベンゾイルアミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率55%。融点118-121℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.72 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.88 (3H, s), 7.05-7.10 (1H, m), 7.36-7.53 (3H, m), 7.84 (1H, br t, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 10.44 (1H, s), 12.22 (1H, s)。

実施例415

10 N- (2-シアノエチル) -4- (2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例401と同様にして、実施例406で得たN- (2-シアノエチル) -4- (2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物
15 を得た。収率77%。融点165-166℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33 (9H, s), 2.74 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.72 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, br), 8.35 (1H, s), 9.82 (1H, s), 10.53 (1H, br)。

20 実施例416

N- (2-シアノエチル) -4- (2-チエニルカルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例401と同様にして、実施例407で得たN- (2-シアノエチル) -4- (2-チエニルカルボニルアミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。
25 収率77%。融点226-227℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3

. 7.3 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 7.13–7.16 (1H, m), 7.54–7.58 (1H, m), 7.66–7.69 (1H, m), 7.83 (1H, br), 8.29 (1H, s), 10.32 (1H, s), 12.77 (1H, m)。

5 実施例 417

N-(2-シアノエチル)-4-(3-シアノベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 408 で得た 4-(3-シアノベンゾイルアミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。
10 収率 81%。融点 248–249°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.81 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.53 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 7.80 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8.08–8.17 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.84 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 10.63 (1H, s), 13.42 (1H, s)。
15

実施例 418

N-(2-シアノエチル)-4-(4-メチルベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20 実施例 401 と同様にして、実施例 409 で得た N-(2-シアノエチル)-4-(4-メチルベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。
収率 86%。融点 207–209°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.40 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.53 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.77 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 8.83 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 1
25

0.59 (1H, s), 13.35 (1H, s)。

実施例 419

4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

- 5 実施例 1 と同様にして、参考例 49 で得た 4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 3-アミノプロピオニトリルを用い、標題化合物を得た。収率 90%。融点 143-144°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60-1.72 (3H, m), 2.00
10 -2.23 (3H, m), 2.73 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.64-3.73 (3H, m), 4.05 (1H, d, J=11.6 Hz), 5.34 (1H, dd, J=2.1 Hz and J=9.3 Hz), 7.48-7.57 (3H, m), 7.95 (2H, td, J=1.7 Hz and J=6.6 Hz), 8.53 (1H, s)。

15 実施例 420

4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

- 実施例 387 と同様にして、実施例 419 で得た 4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-
20 1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率 97%。融点 186-187°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.79 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.52 (2H, q, J=6.6 Hz), 7.57-7.62 (3H, m),
25 7.86 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.83 (1H, br s)。

実施例 421

4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-

N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 386 と同様にして、参考例 49 で得た 4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボ
5 ン酸と 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミンを用いて標題化合物を得た。収率 69%。融点 153-154°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.63-1.79 (3H, m), 2.04-2.21 (3H, m), 4.04-4.15 (3H, m), 5.37 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$ and $J=9.6\text{ Hz}$), 7.46-7.55 (5H, m), 7.95 (2H, dd, $J=1.6\text{ Hz}$ and $J=8.0\text{ Hz}$), 8.55 (1H, s)。
10

実施例 422

4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

15 実施例 387 と同様にして、実施例 421 で得た 4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 70%。融点 203-206°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 4.08 (2H, q, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.57-7.67 (3H, m), 7.89 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 9.12 (1H, br s)。
20

実施例 423

4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-イソプロポキシエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

25 実施例 386 と同様にして、参考例 49 で得た 4-(ベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2-アミノエチルイソプロピルエーテルを用いて標題化合物を得た。収率

91%。融点85-87℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.18 (6H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.61-1.78 (4H, m), 2.04, (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.46 (1H, m), 3.58-3.75 (5H, m), 4.05 (1H, d, $J=11.1\text{ Hz}$), 5.37 (1H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$ and $J=9.3\text{ Hz}$), 7.43-7.55 (3H, m), 7.96 (2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$ and $J=8.0\text{ Hz}$), 8.51 (1H, s)。

実施例424

4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-イソプロポキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例387と同様にして、実施例423で得た4-(ベンゾイルアミノ)-N-(2-イソプロポキシエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率81%。融点121-122℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.29 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.63-3.83 (5H, m), 7.47-7.58 (3H, m), 8.02 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.49 (1H, s), 9.40 (1H, br s)。

実施例425

N-(3-(((2-イソプロポキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例386と同様にして、参考例47で得た4-(((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と2-アミノエチルイソプロピルエーテルを用いて標題化合物を得た。収率88%。融点134-135℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.12 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 1.62 (3H, m), 2.06 (2H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 2.20–2.24 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.57–3.76 (6H, m), 4.06 (1H, d, $J=11.6\text{ Hz}$), 5.38 (1H, dd, $J=2.7\text{ Hz}$ and $J=9.6\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.74 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s)。

実施例 426

N-(3-((2-イソプロポキシエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 387 と同様にして、実施例 425 で得た N-(3-((2-イソプロポキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 82%。融点 150–151°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.10 (6H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.61 (3H, s), 3.40–3.63 (5H, m), 7.53 (1H, dd, $J=3.3\text{ Hz}$ and $J=5.5\text{ Hz}$), 7.91–7.97 (2H, m), 8.18 (1H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s)。

20 実施例 427

6-メチル-N-(3-((2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 386 と同様にして、参考例 47 で得た 4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチルアミンを用いて標題化合物を得た。収率 20%。融点 188–190

℃ (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.64–1.80 (3H, m), 2.10 (1H, 2Hz), 2.25–2.28 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.74 (1H, t, 9.6Hz), 4.07 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)
 5, 5.00 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 5.43 (1H, dd, $J=2.8\text{Hz}$ and $J=9.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.53 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.03–8.06 (3H, m), 8.60 (1H, s)。

10 実施例 428

6-メチル-N-(3-((2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル)アミノ)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 387と同様にして、実施例 427で得た 6-メチル-N-(3-((2-(4-フルオロフェニルオキシ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(
 15 テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 71%。融点 20.0–20.1℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.55 (3H, s), 4.86 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.61 (2H, t, 7.6Hz), 7.93–7.96 (2H, m), 8.08 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.44 (1H, s)。
 20

実施例 429

N-(3-((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-
 25 6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 386と同様にして、参考例 47で得た 4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-

イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸と2-イソプロポキシプロピルアミンを用いて標題化合物を得た。収率90%。融点105-106℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.20 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.58-1.73 (3H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.52-3.68 (7H, m), 4.04 (1H, d, $J=11.8\text{ Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.45 (1H, brs), 7.72 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.55 (1H, s)。

10 実施例430

N-(3-((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例387と同様にして、実施例429で得たN-(3-((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率79%。融点169-170℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.20 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.92 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.58-3.64 (6H, m), 7.28 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.65 (1H, brs), 7.73 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.53 (1H, s)。

実施例431

N-(3-((2-(エチル(3-メチルフェニル)アミノ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例386と同様にして、参考例47で得た4-((6-メチルピリジン

ー２－イル) カルボニル) アミノ) ー１－ (テトラヒドロー２Ｈ－ピランー２－イル) ー１Ｈ－ピラゾールー３－カルボン酸とNー (２－アミノエチル) ーNーエチルーmートルイジンをを用いて標題化合物を得た。収率９３％。融点１２５－１２６℃ (酢酸エチル)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.62–1.78 (4H, m), 1.98–2.09 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.42 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.61–3.76 (3H, m), 4.05 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 5.37 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$ and $J=11.3\text{ Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.56–6.68 (2H, m), 7.04–7.18 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s)。
- 10

実施例 432

- 15 Nー (3ー (((2ー (エチル (3ーメチルフェニル) アミノ) エチル) アミノ) カルボニル) ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル) ー６ーメチルピリジンー２ーカルボキサミド

実施例 387と同様にして、実施例 43.1で得たNー (3ー (((2ー (エチル (3ーメチルフェニル) アミノ) エチル) アミノ) カルボニル) ー１－ (テトラヒドロー２Ｈ－ピランー２－イル) ー１Ｈ－ピラゾールー４－イル) ー６ーメチルピリジンー２ーカルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率８６％。融点２０３－２０５℃ (酢酸エチル)。

20

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.08 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.23 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.32–3.41 (6H, m), 6.39 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.60–6.66 (2H, m), 7.01 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.50–7.53 (1H, m), 7.92–7.96 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.51 (1
- 25

H, b r s)。

実施例 4 3 3

N-((4-(((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル)-β-アラニンエチルエステル

実施例 3 8 6 と同様にして、参考例 4 7 で得た 4-(((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と β-アラニンエチルエステル塩酸塩を用いて標題化合物を得た。収率 9 7 %。融点 1 2 6 - 1 2 7 °C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1. 2 8 (3 H, t, J = 7. 2 H z), 1. 6 1 - 1. 7 4 (3 H, m), 2. 0 3 - 2. 0 6 (2 H, m), 2. 1 8 - 2. 2 2 (1 H, m), 2. 6 4 - 2. 6 9 (6 H, m), 3. 6 7 - 3. 7 9 (3 H, m), 4. 0 6 (1 H, d, J = 1 1. 1 H z), 4. 1 8 (2 H, q, J = 7. 2 H z), 5. 3 5 (1 H, dd, J = 2. 1 H z and J = 1 1. 1 H z), 7. 2 6 (1 H, d, J = 7. 7 H z), 7. 3 6 (1 H, b r s), 7. 7 3 (1 H, t, J = 7. 7 H z), 8. 0 2 (1 H, d, J = 7. 7 H z), 8. 5 6 (1 H, s)。

実施例 4 3 4

N-((4-(((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル)-β-アラニンエチルエステル

実施例 3 8 7 と同様にして、実施例 4 3 3 で得た N-((4-(((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル)-β-アラニンエチルエステルを用いて標題化合物を得た。収率 9 1 %。融点 2 2 8 - 2 2 9 °C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1. 1 9 (3 H, t, J = 7. 1 H z),

2. 56–2. 69 (5H, m), 3. 55 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 4. 08 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7. 53 (1H, dd, $J=6.0, 2.7$ Hz), 7. 88–8. 03 (2H, m), 8. 30–8. 48 (2H, m), 11. 56 (1H, brs), 13. 31 (1H, brs)。

5 実施例 435

N–((4–((6–メチルピリジン–2–イル)カルボニル)アミノ)–1H–ピラゾール–3–イル)カルボニル)–β–アラニン

実施例 434 で得た N–((4–((6–メチルピリジン–2–イル)カルボニル)アミノ)–1H–ピラゾール–3–イル)カルボニル)–β–アラニン

10 エチルエステル (207 mg, 0.6 mmol) と 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) の THF (1 ml)–MeOH (0.5 ml) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。混合物に 6N 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄後、無水硫酸水素ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を再結晶 (THF–ヘキサン) により精製し、標題化合物 14

15 0 mg (収率 74%) を得た。融点 246–247°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2. 49–2. 56 (2H, m), 2. 60 (3H, s), 3. 43–3. 54 (2H, m), 5. 70 (1H, dd, $J=3.8$ Hz and $J=5.2$ Hz), 7. 92–7.93 (1H, m), 8. 30 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 8. 38 (1H, s)。

20 実施例 436

N–((4–((6–メチルピリジン–2–イル)カルボニル)アミノ)–1–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)–1H–ピラゾール–3–イル)カルボニル)グリシンメチルエステル

実施例 386 と同様にして、参考例 47 で得た 4–((6–メチルピリジン–2–イル)カルボニル)アミノ)–1–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)–1H–ピラゾール–3–カルボン酸とグリシンメチルエステル塩酸塩を用いて標題化合物を得た。収率 75%。融点 115–118°C (酢酸エチル)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.75 (3H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.15–2.26 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.05 (1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$), 4.27 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 5.37 (1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$),
 5 7.29 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, br s), 7.73 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 11.53 (1H, br s)。

実施例 437

N-((4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-
 10 H-ピラゾール-3-イル)カルボニル)グリシンエチルエステル

実施例 387と同様にして、実施例 436で得たN-((4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルボニル)グリシンメチル
 15 エステルを用いて標題化合物を得た。収率75%。融点228–229℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 4.02 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=3.2\text{ Hz}$ and $J=5.9\text{ Hz}$), 7.93 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.65
 20 (1H, br s)。

実施例 438

N-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチル
 ピリジン-2-カルボキサミド

25 実施例 386と同様にして、参考例 47で得た4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率7

6%。融点137-138℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59-1.69 (3H, m), 2.02-2.06 (2H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 3.66-3.75 (1H, m), 3.78 (2H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 5.36 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.56 (1H, s)。

実施例439

10 N-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例387と同様にして、実施例438で得たN-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率51%。融点252-253℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.59 (3H, s), 3.34-3.39 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.77 (1H, br s), 7.51 (1H, dd, $J=2.9\text{ Hz}$ and $J=5.7\text{ Hz}$), 7.85-7.98 (2H, m), 8.17 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s), 11.56 (1H, br s), 13.27 (1H, br s)。

実施例440

25 N-(3-((2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例386と同様にして、参考例47で得た4-(((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-

イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸と1-アミノ-3-フェニル-2-
 プロパノールを用いて標題化合物を得た。収率82%。融点130-131℃
 (酢酸エチル)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60-1.76 (3H, m), 2.00
 5 -2.09 (2H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.68 (3H,
 s), 2.85 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.03 (1H, br s), 3.
 36-3.49 (1H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.04-4.
 13 (2H, m), 5.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.3
 4 (6H, m), 7.73 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.02 (1H, d,
 10 J=7.7 Hz), 8.57 (1H, s), 11.61 (1H, br s)。

実施例441

N-(3-(((2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニ
 ル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミ
 ド

15 実施例387と同様にして、実施例440で得たN-(3-(((2-ヒドロ
 キシ-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2
 H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン
 -2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率46%。融点184-1
 85℃ (酢酸エチル)。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.58 (3H, s), 2.64 (1H,
 dd, J=7.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J=7.7 Hz and 1
 3.8 Hz), 3.15-3.27 (1H, m), 3.36-3.44 (1H,
 m), 3.67 (1H, br s), 5.00 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.
 17-7.26 (5H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.91-7.
 25 93 (2H, m), 8.09 (1H, br s), 8.39 (1H, s), 11.
 53 (1H, br s), 13.30 (1H, br s)。

実施例442

N- (3- ((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 386 と同様にして、参考例 47 で得た 4- ((6-メチルピリジン-2-イル) カルボニル) アミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 1-アミノ-3-プロパノールを用いて標題化合物を得た。収率 82%。融点 145-149°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.70-1.82 (3H, m), 2.03-2.06 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.49-3.53 (1H, m), 3.60-3.75 (6H, m), 4.08 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$ and $J=10.0\text{ Hz}$), 5.35 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}$ and $J=10.0\text{ Hz}$), 7.15 (1H, brs), 7.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 11.67 (1H, brs)。

実施例 443

N- (3- ((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 387 と同様にして、実施例 442 で得た N- (3- ((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 46%。融点 196-197°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.60-1.74 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.30-3.99 (2H, m), 3.47 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.53 (1H, brs), 7.51 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$ and $J=5.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$),

7. 93 (1H, brs), 8. 33 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 8. 38 (1H, s), 11. 57 (1H, s)。

実施例 444

N-(3-((3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ)カルボ
5 ニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-
4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 386 と同様にして、参考例 47 で得た 4-((6-メチルピリジン
-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-
イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 1-アミノ-2, 2-ジメチル-
10 3-プロパノールを用いて標題化合物を得た。収率 82%。融点 172-17
3°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0. 96 (6H, s), 1. 66-1. 75 (3H, m), 2. 04-2. 10 (2H, m), 2. 16-2. 26 (1H, m), 2. 65 (3H, s), 3. 24 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 3. 3
15 0 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 3. 70-3. 76 (1H, m), 4. 07-4. 13 (1H, m), 4. 39 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 5. 36 (1H, dd, $J=2.5$ Hz and $J=9.6$ Hz), 7. 20 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7. 30 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7. 73 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8. 01 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8. 57
20 (1H, s), 11. 68 (1H, brs)。

実施例 445

N-(3-((3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ)カルボ
ニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサ
ミド

25 実施例 387 と同様にして、実施例 444 で得た N-(3-((3-ヒドロ
キシ-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ
-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリ

ジーン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率60%。融点217-218℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.83 (6H, s), 2.58 (3H, s), 3.14-3.20 (4H, m), 4.81 (1H, brs), 7.50-7.53 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.23 (1H, brs), 8.40 (1H, s), 11.53 (1H, brs), 13.30 (1H, brs)。

実施例446

N-(3-((2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-2-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例386と同様にして、参考例47で得た4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と2-アミノ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノールを用いて標題化合物を得た。収率70%。融点138-140℃(酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.63-1.73 (3H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 3.49-3.61 (1H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.89 (1H, ddd, $J=3.0\text{ Hz}$ and $J=6.9\text{ Hz}$ and $J=14.3\text{ Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$), 4.19 (1H, brs), 5.06 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 5.34 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$ and $J=11.5\text{ Hz}$), 7.31-7.37 (2H, m), 7.57 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 11.60 (1H, brs)。

実施例447

N- (3- (((2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-ヒドロキシエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-2-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 387 と同様に、実施例 446 で得た N- (3- (((2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-ヒドロキシエチル) アミノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-2-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 30%。融点 250-251°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 2.59 (3H, s), 3.44-3.56 (2H, m), 4.91 (1H, brs), 5.82 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.92-7.93 (2H, m), 8.16 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 11.49 (1H, brs), 13.29 (1H, brs)。

実施例 448

N- (3- (((2-フルオロエチル) アミノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 386 と同様に、参考例 47 で得た 4- (((6-メチルピリジン-2-イル) カルボニル) アミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 2-フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて標題化合物を得た。収率 84%。融点 167-168°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 1.56-1.84 (3H, m), 1.98-2.31 (3H, m), 2.69 (3H, s), 3.67-3.80 (2H, m), 3.85 (1H, q, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$), 4.53 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 4.69 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 5.37 (1H, dd, $J=9.6, 2.2\text{ Hz}$), 7.24

(1H, br s), 7.31 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.75 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.58 (1H, s), 11.61 (1H, br s)。

実施例 449

- 5 N-(3-((2-フルオロエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 387 と同様にして、実施例 448 で得た N-(3-((2-フルオロエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 50%。融点 220-221°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 3.33 (3H, s), 3.56 (1H, q, $J=5.2$ Hz), 3.65 (1H, q, $J=5.2$ Hz), 4.48 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 4.63 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 7.53
15 (1H, dd, $J=5.5, 3.3$ Hz), 7.92-7.97 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.52 (1H, br s), 11.54 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)。

実施例 450

- 20 N-(3-((2-シアノ-2-メチルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例 386 と同様にして、参考例 47 で得た 4-((6-メチルピリジン-2-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸と 3-アミノ-2-ジメチルプロパ
25 ンニトリルを用いて標題化合物を得た。収率 60%。融点 159-160°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : δ 1.44 (6H, s), 1.61-1.80

(3H, m), 2.01–2.30 (3H, m), 2.69 (3H, s), 3.63 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.67–3.79 (1H, m), 4.04–4.14 (1H, m), 5.38 (1H, dd, J=9.6, 2.2 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.30 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.59 (1H, s), 11.51 (1H, brs)。

実施例 451

N-(3-((2-シアノ-2-メチルプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド

10 実施例 387 と同様にして、実施例 450 で得た N-(3-((2-シアノ-2-メチルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミドを用いて標題化合物を得た。収率 50%。融点 250–251°C (酢酸エチル)。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.58–1.80 (3H, m), 1.97–2.30 (3H, m), 2.49 (2H, qt, J=10.7, 6.8 Hz), 2.70 (3H, s), 3.65–3.81 (1H, m), 3.74 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.07 (1H, dd, J=12.0, 2.6 Hz), 5.36 (1H, dd, J=9.5, 2.3 Hz), 7.10 (1H, brs, J=6.0, 6.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.74 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.57 (1H, s), 11.57 (1H, brs)。

実施例 452

25 N-(3-((2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-カルボキサミド

1) tert-ブチル (2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル)カーバメー

ト

システアミン塩酸塩 (10 g, 88.0 mmol) の 1, 4-ジオキサン (100 ml) 懸濁液に水素化ナトリウム (60%油性, 7.04 g, 176 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。次いで、2-クロロピリジン (10.5 g, 72.9 mmol) を加えて 110°C で 19 時間加熱攪拌した。反応液を飽和重層水と酢酸エチルで希釈し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (23 g, 106 mmol) を加えて 4.5 時間攪拌した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1-3:1) で精製して、標題化合物 12.

10 3 g (収率 55%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43 (9H, s), 3.30 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.40-3.50 (2H, m), 5.34 (1H, br s), 6.99 (1H, dd, $J=8.4, 6.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.45-7.55 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)。

2) N-(3-((2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-カルボキサミド

1) で得た tert-ブチル (2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル)カーバメート (0.61 g, 2.4 mmol) を濃塩酸 (4 ml) に溶解して 30 分間攪拌した。反応液を減圧乾固し、2-(ピリジン-2-イルチオ)エタナミン・2 塩酸塩を得た。本化合物と参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.63 g, 2.0 mmol) と DMF (10 ml) との混合液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol)、HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) およびトリエチルアミン (0.33 ml, 2.4 mmol) を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチ

ルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去して、標題化合物 0.25 g (収率 28%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.45 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.70–3.80 (1H, m), 3.83 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.05–4.15 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J=9.3, 2.7\text{ Hz}$), 6.97–7.03 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.40–7.55 (2H, m), 7.86 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.50–8.58 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.70–8.80 (1H, m), 11.74 (1H, s)。

実施例 453

N-(3-((2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 452 で得た N-(3-((2-(ピリジン-2-イルチオ)エチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.25 g, 0.55 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.32 g, 1.66 mmol) およびエタノール (10 ml) の混合物を 60°C で 3 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.16 g (収率 88%) を得た。融点 162–163°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 3.37 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.55–3.65 (2H, m), 7.10–7.20 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.60–7.75 (2H, m), 8.07

(1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.42–8.50 (1H, m), 8.65–8.80 (2H, m), 11.60 (1H, s), 13.33 (1H, s)。

実施例 454

5 N- (3- ((3-tert-ブトキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4- ((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン
 10 酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および 3-tert-ブトキシプロピルアミン塩酸塩 (0.40 g, 2.4 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol)、HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) およびトリエチルアミン (0.33 ml, 2.4 mmol) を加えて室温で 3 時間
 15 攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。
 析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.76 g (収率 87%) を結晶として得た。融点 101–103℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (9H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 1.80–1.95 (2H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.53 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.59 (2H, q, $J=5.7\text{ Hz}$), 3.60–3.80 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 5.33 (1H, dd, $J=9.3, 2.4\text{ Hz}$), 7.40–7.50 (1H, m), 7.50–7.60 (1H, m), 7.85 (1H, td, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.54 (1H, s), 8.70–8.80 (1H, m), 11.77 (1H, s)。

実施例 455

N- (3- ((3-tert-ブトキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1
H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 454 で得た N- (3- ((3-tert-ブトキシプロピル) アミ
5 ノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピ
ラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.71 g, 1.65 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.31 g, 1.65 mmol) およびエタノール (20 ml) の混合物を 50℃で8時間攪拌した。反応液
に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1-1：2) で精製し、析出した結晶にジエチル
エーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.42 g (収率 74%) を得た。融点 1
93-194℃。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 1.15 (9H, s), 1.65-1.
80 (2H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 7.60-7.75 (1
15 H, m), 8.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=
7.8 Hz), 8.30-8.40 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.
74 (1H, d, J=6.0 Hz), 11.62 (1H, s), 13.27 (1
H, s)。

実施例 456

20 N- (3- ((シアノプロピル) アミノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ
-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カ
ルボキサミド

参考例 54 で得た 4- ((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1-
(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン
25 酸 (0.64 g, 2.0 mmol) と 4-アミノブチロニトリル塩酸塩 (0.3
47 g, 2.88 mmol) との DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.41
g, 2.4 mmol)、HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) およびトリエ

チルアミン (0.54 ml, 3.9 mmol) を加えて室温で5時間攪拌した。
 反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:2) で精製し、析出した結晶に
 5 ジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物0.31 g (収率41%) を結晶
 として得た。融点155-157℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.00
 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-
 2.30 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.59 (2
 10 H, q, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.65-3.80 (1H, m), 4.05-4.
 15 (1H, m), 5.37 (1H, dd, $J=9.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.0
 0-7.10 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.87 (1H,
 td, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.
 58 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 11.61 (1H, s)。

15 実施例457

N-(3-((シアノプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-
 4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例456で得たN-(3-((シアノプロピル)アミノ)カルボニル)-
 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イ
 20 ル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.27 g, 0.71 mmol)、p-ト
 ルエンスルホン酸・1水和物 (0.27 g, 1.41 mmol) およびエタノー
 ル (15 ml) の混合物を60℃で4時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え
 て酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少
 量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加え
 25 て濾取し、標題化合物0.20 g (収率95%) を得た。融点231-233℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) : δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.
 53 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.37 (2H, q, $J=6.9\text{ Hz}$),

7. 65–7. 75 (1H, m), 8. 07 (1H, t, $J=7. 6\text{ Hz}$), 8. 16 (1H, d, $J=7. 6\text{ Hz}$), 8. 41 (1H, s), 8. 55–8. 75 (1H, m), 8. 76 (1H, d, $J=4. 5\text{ Hz}$), 11. 61 (1H, s), 13. 32 (1H, s)。

5 実施例 458

N-(3-((2-シアノ-2-メチルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0. 63 g, 2. 0 mmol) および参考例 57 で得た 2-シアノ-2-メチルプロピルアミン (0. 40 g, 4. 0 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0. 41 g, 2. 4 mmol) と HOBt (0. 32 g, 2. 4 mmol) とを加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0. 63 g (収率 79%) を結晶として得た。融点 138–140°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 44 (6H, s), 1. 60–1. 80 (3H, m), 2. 00–2. 15 (2H, m), 2. 15–2. 30 (1H, m), 3. 65 (2H, d, $J=6. 9\text{ Hz}$), 3. 70–3. 80 (1H, m), 4. 05–4. 20 (1H, m), 5. 39 (1H, d, $J=9. 3\text{ Hz}$), 7. 20–7. 30 (1H, m), 7. 40–7. 50 (1H, m), 7. 88 (1H, t, $J=7. 8\text{ Hz}$), 8. 23 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$), 8. 61 (1H, s), 8. 70–8. 80 (1H, m), 11. 56 (1H, s)。

実施例 459

N- (3- (((2-シアノ-2-メチルプロピル) アミノ) カルボニル) -1
H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例458で得たN- (3- (((2-シアノ-2-メチルプロピル) アミ
5 ノ) カルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピ
ラゾール-4-イル) -ピリジン-2-カルボキサミド (0.59 g, 1.49
mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.57 g, 2.98 mmol)
およびエタノール (20 ml) の混合物を60℃で12時間攪拌した。反応
液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、減圧留去し、少量のシリカゲルに通して減圧濃縮した。析出
10 した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物0.29 g (収率6
2%) を得た。融点238-240℃。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 1.34 (6H, s), 3.50 (2H,
t, J=6.6 Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, t,
J=8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.44 (1H,
15 s), 8.65-8.75 (1H, m), 8.75 (1H, d, J=5.0 Hz),
11.54 (1H, s), 13.41 (1H, s)。

実施例460

N- (3- (((2-シアノ-2-メチル-3-フェニルプロピル) アミノ) カ
ルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾ
20 ル-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

参考例54で得た4- ((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1-
 (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン
酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および3-アミノ-2-ベンジル-2-メチ
ルプロパンニトリル (0.52 g, 3.0 mmol) のDMF (10 ml) 溶液
25 に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) とHOBt (0.32 g, 2.4 m
mol) とを加えて室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸
エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシ

リカゲルに通して、減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.90 g (収率 95%) を結晶として得た。融点 187–190°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.25 (3H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.83 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 3.05 (1H, d, $J=13.5\text{ Hz}$), 3.60–3.85 (3H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 5.39 (1H, d; $J=7.2\text{ Hz}$), 7.25–7.40 (5H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 7.87 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 11.55 (1H, s)。

実施例 461

N-(3-((2-シアノ-2-メチル-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 460 で得た N-(3-((2-シアノ-2-メチル-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.86 g, 1.82 mmol) のエタノール-クロロホルム (15–15 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.69 g, 3.64 mmol) を加えて、60°C で 7 時間攪拌した。反応液を飽和重層水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.54 g (収率 76%) を結晶として得た。融点 196–197°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.26 (3H, s), 2.84 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.03 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 3.50–3.60 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 7.25–7.40 (5H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 8.05–8.15 (1H, m),

8. 15 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8. 45 (1H, s), 8. 70–8. 80 (2H, m), 11. 54 (1H, s), 13. 43 (1H, s)。

実施例 462

4-((4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1-(テトラヒ
5 ドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル)
アミノ) ブタン酸エチル

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1-(
(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン
酸 (1. 27 g, 4. 0 mmol) および 4-アミノブタン酸エチル・塩酸塩
10 (0. 74 g, 4. 4 mmol) の DMF (20 ml) 溶液に、WSC (0. 8
25 g, 4. 8 mmol) と HOBt (0. 65 g, 4. 8 mmol) とを加えて
室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出し
た。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製
15 して、標題化合物 0. 88 g (収率 46%) を結晶として得た。融点 114–1
15℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1. 25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.
60–1. 80 (3H, m), 1. 95–2. 05 (2H, m), 2. 05–2.
15 (2H, m), 2. 15–2. 30 (1H, m), 2. 42 (2H, t, J
20 = 7. 2 Hz), 3. 52 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 3. 65–3. 80
(1H, m), 4. 13 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4. 00–4. 15
(1H, m), 5. 35–5. 40 (1H, m), 6. 95–7. 05 (1H,
m), 7. 40–7. 50 (1H, m), 7. 86 (1H, td, $J=7.5$,
1. 8 Hz), 8. 21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 8. 56 (1H, s),
25 8. 71 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 11. 69 (1H, s)。

実施例 463

4-((4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1H-ピラゾー

ルー 3-イル) カルボニル) アミノ) ブタン酸エチル

実施例 462 で得た 4-((4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル) アミノ) ブタン酸エチル (0.84 g, 1.96 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.74 g, 3.91 mmol) およびエタノール (20 ml) の混合物を 60℃ で 4 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1-1:2) で精製して、析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.55 g (収率 81%) を得た。融点 179-180℃。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.75-1.90 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.29 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 4.04 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.60-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s), 8.40-8.55 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 11.62 (1H, s), 13.30 (1H, s)。

実施例 464

4-((4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル) アミノ) ブタン酸

実施例 463 で得た 4-((4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ)-1H-ピラゾール-3-イル) カルボニル) アミノ) ブタン酸エチル (0.40 g, 1.16 mmol)、エタノール (5 ml) およびテトラヒドロフラン (3 ml) の混合液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.63 ml, 4.63 mmol) を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 (4.63 ml) を加えて中和し、減圧濃縮した。析出した結晶に水を加えて濾取し、標

題化合物 0. 36 g (収率 98%) を得た。融点 227–228°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.70–1.90 (2H, m), 2.27 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.29 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.39 (1H, s), 8.40–8.55 (1H, m), 8.75 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 11.62 (1H, s), 12.06 (1H, s), 13.30 (1H, s)。

実施例 465

N-(3-((2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および 2-アミノ-2-メチルプロパノール (0.21 g, 2.4 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で 17 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.53 g (収率 75%) を結晶として得た。融点 194–195°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43 (6H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.73 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.65–3.80 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 4.95 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.35 (1H, dd, $J=9.9, 1.6\text{ Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.40–7.50 (1H, m), 7.87 (1H, td, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.59 (1H, s),

8. 70–8. 80 (1H, m), 11. 54 (1H, s)。

実施例 466

N–(3–((2–ヒドロキシ–1, 1–ジメチルエチル) アミノ) カルボニル)–1H–ピラゾール–4–イル) ピリジン–2–カルボキサミド

- 5 実施例 465 で得た N–3–((2–ヒドロキシ–1, 1–ジメチルエチル) アミノ) カルボニル)–1–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)–1H–ピラゾール–4–イル) ピリジン–2–カルボキサミド (0. 54 g, 1. 39 mmol)、p–トルエンスルホン酸・1水和物 (0. 53 g, 2. 79 mmol) およびエタノール (10 ml) の混合物を 60℃で5時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2–1：4) で精製して、標題化合物 0. 27 g (収率 64%) を得た。融点 193–195℃。
- 10 ¹H–NMR (d₆–DMSO) : δ 1. 37 (6H, s), 3. 45 (2H, d, J=5. 1 Hz), 5. 10–5. 22 (1H, m), 7. 36 (1H, s), 7. 60–7. 75 (1H, m), 8. 07 (1H, t, J=7. 8 Hz), 8. 16 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 41 (1H, s), 8. 78 (1H, d, J=4. 5 Hz), 11. 50 (1H, s), 13. 27 (1H, s)。
- 20 実施例 467

N–(3–((3–ヒドロキシプロピル) アミノ) カルボニル)–1–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)–1H–ピラゾール–4–イル) ピリジン–2–カルボキサミド

- 参考例 54 で得た 4–((ピリジン–2–イルカルボニル) アミノ)–1–(テトラヒドロ–2H–ピラン–2–イル)–1H–ピラゾール–3–カルボン酸 (0. 63 g, 2. 0 mmol) および 3–ヒドロキシプロピルアミン (0. 15 ml, 2. 4 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0. 41 g,
- 25

2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で 2.4 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルカラムに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.

5 74 g (収率 99%) を結晶として得た。融点 139–140°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.50–1.90 (5H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.10–3.20 (1H, m), 3.64 (2H, q, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.65–3.80 (2H, m), 4.00–4.20 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.10–7.25 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J=11.1, 6.3\text{ Hz}$), 7.86 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 11.62 (1H, s)。

10

実施例 468

15 N-(3-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 467 で得た N-(3-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.70 g, 1.87 mmol)、
 20 p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.71 g, 3.75 mmol) およびエタノール (15 ml) の混合物を 60°C で 5 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルカラムに通して減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 0.42 g (収率 77%) を得た。融点 209–2
 25 11°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) : δ 1.60–1.80 (2H, m), 3.30–3.40 (2H, m), 3.40–3.55 (2H, m), 4.50–4.

6.0 (1H, m), 7.60–7.70 (1H, m), 8.06 (1H, td, $J=7.8, 1.2$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.39 (1H, s), 8.35–8.50 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 11.63 (1H, s), 13.28 (1H, s)。

5 実施例 469

N-(3-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール (0.25 g, 2.4 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で 21 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.69 g (収率 86%) を結晶として得た。融点 189–190°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.96 (6H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 3.25 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.31 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 3.65–3.80 (1H, m), 4.00–4.15 (2H, m), 5.37 (1H, dd, $J=9.3, 2.4$ Hz), 7.20–7.30 (1H, m), 7.40–7.50 (1H, m), 7.86 (1H, td, $J=7.8, 1.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.65–8.75 (1H, m), 11.57 (1H, s)。

実施例 470

N-(3-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)カルボ

ニル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 469 で得た N-(3-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロ
 ピル) アミノ) カルボニル) -1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)
 -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.64 g,
 5 1.59 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.61 g, 3.1
 9 mmol) およびエタノール (20 ml) の混合物を 60℃ で 5 時間攪拌した。
 反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3) で精製し、析出した結晶にジ
 10 エチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.36 g (収率 71%) を得た。
 融点 217-218℃。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 0.84 (6H, s), 3.10-3.
 30 (4H, m), 4.77 (1H, t, J=5.3 Hz), 7.67 (1H,
 t, J=6.0 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.15 (1
 15 H, d, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=
 4.2 Hz), 11.57 (1H, s), 13.31 (1H, s)。

実施例 471

N-(3-((2-ヒドロキシブチル) アミノ) カルボニル) -1-(テトラ
 ヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-
 20 2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1-
 (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン
 酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および 2-ヒドロキシブチルアミン (0.2
 3 ml, 2.4 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.41 g,
 25 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で
 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出
 液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルカラムに通して

減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.76 g (収率 98%) を結晶として得た。融点 160–161°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.01 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.50–1.80 (5H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.55–2.65 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.60–3.85 (3H, m), 5.36 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.20–7.35 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=7.5, 4.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, td, $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.57 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 11.65 (1H, s)。

実施例 472

N-(3-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 471 で得た N-(3-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.72 g, 1.86 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.71 g, 3.69 mmol) およびエタノール (15 ml) の混合物を 60°C で 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルカラムに通して減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 0.41 g (収率 73%) を得た。融点 202–203°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 0.91 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.15–2.55 (2H, m), 3.30–3.45 (2H, m), 3.50–3.65 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.60–7.70 (1H, m), 8.00–8.20 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.74 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 11.60 (1H, s), 13.

31 (1H, s)。

実施例 473

N-(3-((2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および 2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピルアミン (0.36 g, 2.4 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で 5 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルカラムに通して減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.88 g (収率 98%) を結晶として得た。融点 132-134℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.70 (1H, br s), 2.81 (1H, dd, $J=13.5, 8.1\text{ Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=13.5, 5.4\text{ Hz}$), 3.35-3.50 (1H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 5.35 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.20-7.40 (5H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.86 (1H, td, $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 11.64 (1H, s)。

実施例 474

N-(3-((2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 473 で得た N-(3-((2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル

ル) アミノ) カルボニル) -1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -
 1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド (0.83 g, 1.
 85 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.70 g, 3.69 m
 mol) およびエタノール (20 ml) の混合物を 60℃で3時間攪拌した。反
 5 応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルカラムに通して減圧濃縮した。析出した
 結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.55 g (収率 82%)
 を得た。融点 180-181℃。

¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 2.60-2.70 (1H, m), 2.
 10 70-2.80 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.35-3.
 50 (1H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.99 (1H, d, J
 =4.5 Hz), 7.15-7.40 (5H, m), 7.60-7.70 (1H,
 m), 8.06 (1H, t, J=6.3 Hz), 8.15-8.20 (2H,
 m), 8.41 (1H, s), 8.70-8.80 (1H, m), 11.59
 15 (1H, s), 13.32 (1H, s)。

実施例 475

N-(3-(((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) アミノ) カルボニル) -
 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イ
 ル) ピリジン-2-カルボキサミド

20 参考例 54 で得た 4-((ピリジン-2-イルカルボニル) アミノ) -1-
 (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボン
 酸 (0.63 g, 2.0 mmol) および 4-アミノ-2-メチルブタン-2-
 オール (0.31 g, 3.0 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC
 (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) と
 25 を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで
 抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:5) で精製して、標

題化合物 0.65 g (収率 81%) を結晶として得た。融点 138–139℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.31 (6H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 1.82 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.00–2.15 (1H, m), 3.64 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.70–3.80 (1H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.40–7.50 (2H, m), 7.86 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 11.73 (1H, s)。

実施例 476

10 N-(3-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 475 で得た N-(3-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド (0.60 g, 1.49 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.57 g, 2.99 mmol) およびエタノール (10 ml) の混合物を 60℃ で 6 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 0.37 g (収率 80%) を得た。融点 193–194℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) : δ 1.15 (6H, s), 1.65 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 3.30–3.50 (2H, m), 4.44 (1H, s), 7.65–7.75 (1H, m), 8.06 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.39 (1H, s), 8.35–8.45 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 11.63 (1H, s), 13.27 (1H, s)。

実施例 477

N- (3- (((2-イソプロポキシエチル) アミノ) カルボニル) -1- (テ
トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-
メチルニコチンアミド

参考例56で得た4- (((6-メチルピリジン-3-イル) カルボニル) ア
ミノ) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-
3-カルボン酸 (0.66g, 2.0mmol) および2- (2-イソプロピ
ル) エチルアミン (0.29ml, 2.4mmol) のDMF (10ml) 溶液
に、WSC (0.41g, 2.4mmol) とHOBt (0.32g, 2.4m
mol) とを加えて室温で24時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢
10 酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量の
シリカゲルに通して、減圧留去し、標題化合物0.80g (収率96%) を油状
物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.
55-1.80 (3H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.15-2.
15 3.0 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.65-3.80 (1H, m),
4.06 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 5.37 (1H, dd, $J=9.0$
Hz), 7.25 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=$
7.8, 2.4Hz), 8.49 (1H, s), 9.11 (1H, s), 10.
58 (1H, s)。

20 実施例478

N- (3- (((2-イソプロポキシエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピ
ラゾール-4-イル) -6-メチルニコチンアミド

実施例477で得たN- [3- (((2-イソプロポキシエチル) アミノ) カ
ルボニル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾー
25 ル-4-イル] -6-メチルニコチンアミド (0.80g, 1.93mmol)、
p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.73g, 3.85mmol) およびエ
タノール (15ml) の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、

飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：３－酢酸エチル）で精製して、標題化合物０．４８ｇ（収率７５％）を得た。融点１６８－１６９℃。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 1.08 (6H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 3.40-3.50 (2H, m), 3.50-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.05-8.15 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.30-8.40 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.67 (1H, s), 10 3.31 (1H, s)。

実施例４７９

６－メチルーＮ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－３－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）カルボニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－３－カルボキサミド

- 15 参考例５６で得た４－（（（６－メチルピリジン－３－イル）カルボニル）アミノ）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（０．６６ｇ，２．０ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエチルアミン（０．１９ｍｌ，２．４ｍｍｏｌ）のDMF（１０ｍｌ）溶液に、WSC（０．４１ｇ，２．４ｍｍｏｌ）とHOBt（０．３２ｇ，２．４ｍｍｏ
20 １）とを加えて室温で２．５時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物０．５１ｇ（収率６２％）を結晶として得た。融点１３２－１３３℃。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.65-3.80 (1H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 5.

3.7 (1H, dd, $J=9.6, 2.7$ Hz), 7.10–7.20 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J=8.4, 2.7$ Hz), 8.52 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.27 (1H, s)。

5 実施例 480

6-メチル-N-(3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

実施例 479 で得た 6-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-カルボキサミド (0.48 g, 1.17 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.44 g, 2.33 mmol) およびエタノール (20 ml) の混合物を 60℃ で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1→1：4) で精製して、
15 標題化合物 0.30 g (収率 79%) を得た。融点 218–219℃。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 2.57 (3H, s), 4.00–4.20 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.00–9.20 (1H, m), 10.41 (1H, s), 13.34 (1H, s)。
20

実施例 481

6-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアミド

25 参考例 56 で得た 4-((6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.50 g, 1.5 mmol) および 3,3,3-トリフルオ

ロプロピルアミン塩酸塩 (0.22 g, 1.5 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、WSC (0.31 g, 1.8 mmol) と HOBt (0.24 g, 1.8 mmol) とトリエチルアミン (0.42 ml, 3.0 mmol) とを加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。

- 5 抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧留去した。析出した結晶にヘキサンジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.45 g (収率 71%) を結晶として得た。融点 147–148 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.40–2.60 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.70 (2H, q, $J=6.3$ Hz), 4.00–4.15 (1H, m), 5.30–5.40 (1H, m), 7.05–7.20 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J=8.1, 2.3$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.42 (1H, s)。

15 実施例 482

6-メチル-N-(3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアミド

実施例 481 で得た 6-メチル-N-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-3-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ニコチンアミド (0.41 g, 0.96 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.37 g, 1.93 mmol) およびエタノール (20 ml) の混合物を 60 °C で 5 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧濃縮した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.30 g (収率 93%) を得た。融点 196–197 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 2.56 (3H, s), 2.50–2.

7.0 (2H, m), 3.53 (2H, q, $J=5.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.70–8.80 (1H, m), 8.92 (1H, s), 10.61 (1H, s), 13.37 (1H, s)。

5 実施例 483

N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド

参考例 56 で得た 4-((6-メチルピリジン-3-イル)カルボニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.66 g, 2.0 mmol) および 3-アミノプロピオンニトリル (0.18 ml, 2.4 mmol) の DMF (15 ml) 溶液に、WSC (0.41 g, 2.4 mmol) と HOBt (0.32 g, 2.4 mmol) とを加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物 0.60 g (収率 86%) を結晶として得た。融点 118–120°C。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.55–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.74 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.65–3.80 (3H, m), 4.00–4.15 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=9.3$, 2.1 Hz), 7.26 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.20–7.30 (1H, m), 8.07 (1H, dd, $J=8.4$, 2.7 Hz), 8.50 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 10.34 (1H, s)。

実施例 484

N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール

ー４－イル)－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド

実施例４８３で得たN－(３－((２－シアノエチル)アミノ)カルボニ
 ル)－１－(テトラヒドロ－２H－ピラン－２－イル)－１H－ピラゾール－４
 ーイル)－６－メチルピリジン－３－カルボキサミド(０．６２g, １．６２m
 5 mmol)、p－トルエンスルホン酸・１水和物(０．６２g, ３．２４mmol)
 １)およびエタノール(２０ml)の混合物を６０℃で８時間攪拌した。反応液
 を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝１：５－酢酸エチル)で精製して、標題
 10 化合物０．３４g(収率７０％)を得た。融点２０１－２０３℃。

¹H-NMR(d₆-DMSO) : δ 2.56(3H, s), 2.81(2H,
 t, J=6.6Hz), 3.53(2H, q, J=6.1Hz), 7.46(1
 H, d, J=7.8Hz), 8.05-8.15(1H, m), 8.32(1H,
 s), 8.78-8.90(1H, m), 8.92(1H, s), 10.58
 15 (1H, s), 13.37(1H, s)。

実施例４８５

N－(３－((２－ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)－１－(テトラ
 ヒドロ－２H－ピラン－２－イル)－１H－ピラゾール－４－イル)－６－メチ
 ルニコチンアミド

20 参考例５６で得た４－((６－メチルピリジン－３－イル)カルボニル)ア
 ミノ)－１－(テトラヒドロ－２H－ピラン－２－イル)－１H－ピラゾール－
 ３－カルボン酸(０．６６g, ２．０mmol)および２－アミノエタノール
 (０．１４ml, ２．４mmol)のDMF(１０ml)溶液に、WSC(０．
 ４１g, ２．４mmol)とHOBt(０．３２g, ２．４mmol)とを加え
 25 て室温で５時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで抽出した。
 抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、
 減圧留去した。析出した結晶にジエチルエーテルを加えて濾取し、標題化合物０．

70 g (収率94%)を結晶として得た。融点140–140℃。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.64 (3H, s), 3.62 (2H, q, J=5.1 Hz), 3.65–4.80 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.00–4.10 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.20–7.40 (2H, m), 8.00–8.10 (1H, m), 8.49 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.48 (1H, s)。

実施例486

10 N-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルニコチンアミド

実施例485で得たN-(3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルニコチンアミド(0.65 g, 1.74 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物(0.66 g, 3.48 mmol)およびエタノール(20 ml)の混合物を60℃で6時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して、減圧濃縮した。析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物0.39 g (収率77%)を得た。融点233–235℃。

20 ¹H-NMR (d₆-DMSO) : δ 2.56 (3H, s), 3.36 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.52 (2H, q, J=5.4 Hz), 4.75–4.85 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.30 (1H, s), 8.30–8.40 (1H, m), 8.91 (1H, s), 10.71 (1H, s), 13.31 (1H, s)。

実施例487

4-クロロ-N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1-

(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) -
ピリジン-2-カルボキサミド

参考例59で得た4-((4-クロロピリジン-2-イル)カルボニル)ア
ミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-
5 3-カルボン酸(0.70g, 2.0mmol)および3-アミノプロピオンニ
トリル(0.18ml, 2.4mmol)のDMF(10ml)溶液に、WSC
(0.41g, 2.4mmol)とHOBt(0.32g, 2.4mmol)と
を加えて室温で24時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加えて、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し、少量
10 のシリカゲルに通して減圧留去して、標題化合物0.58g(収率72%)を結
晶として得た。融点218-219℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.95 (3H, m), 2.00
-2.15 (2H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.75 (2H,
t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.75 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.70-3.
15 8.0 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.35-5.40 (1
H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m),
8.22 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=5.$
1 Hz), 11.51 (1H, s)。

実施例488

20 4-クロロ-N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H
-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

実施例487で得た4-クロロ-N-(3-((2-シアノエチル)アミ
ノ)カルボニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピ
ラゾール-4-イル)-ピリジン-2-カルボキサミド(0.55g, 1.37
25 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物(0.52g, 2.74mmol)
およびエタノール(20ml)の混合物を60℃で8時間攪拌した。反応液
を減圧濃縮し、飽和重層水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、少量のシリカゲルに通して減圧留去した。析出した結晶をエタノールから再結晶して、標題化合物 0.40 g (収率 92%) を得た。融点 261–263°C。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : δ 2.81 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$),
 5 3.53 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$),
 z), 8.14 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.74 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$),
 8.75–8.85 (1H, m), 11.56 (1H, s),
 13.40 (1H, s)。

実施例 489

10 N-(2-シアノエチル)-4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 410 で得た N-(2-シアノエチル)-4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。

15 収率 75%。融点 199–200°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.81 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.
 54 (2H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.85 (3H, s), 7.12 (2H,
 d, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=9.1\text{ Hz}$), 8.31 (1
 H, s), 8.83 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s),
 20 13.36 (1H, s)。

実施例 490

N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

25 実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 4-トリフルオロメチル安息香酸を用いて標題化合物を

得た。収率 83%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.62–1.81 (3H, m), 2.02–2.15 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.72–3.81 (3H, m), 4.04–4.13 (1H, m), 5.38 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$ and 9.3 Hz), 7.24–7.31 (1H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.53 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

実施例 491

10 N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-((3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率 67%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.62–1.81 (3H, m), 2.02–2.15 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.72–3.81 (3H, m), 4.04–4.13 (1H, m), 5.38 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$ and 9.3 Hz), 7.24–7.31 (1H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.53 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

実施例 492

25 N-(2-シアノエチル)-4-((4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 490 で得た N-(2-シアノエチル)-

1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -4- ((4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、
 標題化合物を得た。収率82%。融点245-246°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.82 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.54 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.82 (1H, t, J=5.9 Hz), 10.74 (1H, s), 13.45 (1H, s)。

実施例493

N- (2-シアノエチル) -4- ((3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例401と同様にして、実施例491で得たN- (2-シアノエチル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -4- ((3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル) アミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、
 標題化合物を得た。収率83%。融点188-190°C (酢酸エチル)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.81 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.54 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.86 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.13-8.20 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.86 (1H, t, J=5.9 Hz), 10.71 (1H, s), 13.44 (1H, s)。

20 実施例494

4- ((5-ブロモ-2-フロイル) アミノ) -N- (2-シアノエチル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N- (2-シアノエチル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと5-ブロモフラン-2-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率87%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.61–1.76 (3H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 2.11–2.25 (1H, m), 2.75 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.66–3.78 (3H, m), 4.03–4.11 (1H, m), 5.35 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$, 9.4 Hz), 6.48 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.19–7.28 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.47 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

実施例 495

N-(2-シアノエチル)-4-((5-メチル-2-フロイル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと 5-メチルフラン-2-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率 83%。融点 195–196°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.54–1.82 (3H, m), 1.97–2.10 (2H, m), 2.11–2.30 (1H, m), 2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.64–3.81 (3H, m), 4.02–4.11 (1H, m), 5.34 (1H, dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 9.5 Hz), 6.13 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.22–7.32 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.47 (1H, s), 10.07 (1H, s)。

実施例 496

4-((5-ブロモ-2-フロイル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 494 で得た 4-((5-ブロモ-2-フロイル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピ

ラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率66%。融点220-222℃(酢酸エチル)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.81 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.54 (2H, q, J=6.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=3.6 Hz),
 5 7.27 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.28 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.83 (1H, t, J=5.9 Hz), 10.49 (1H, s), 10.43 (1H, s), 13.37 (1H, s)。

実施例497

N-(2-シアノエチル)-4-((5-メチル-2-フロイル)アミノ)-1
 10 H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例401と同様にして、実施例495で得たN-(2-シアノエチル)-4-((5-メチル-2-フロイル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率74%。融点135-137℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.66-3.77 (3H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J=2.5 Hz, 9.3 Hz), 6.54 (1H, dd, J=1.7 Hz, 3.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J=0.8 Hz, 3.6 Hz),
 20 0.8 Hz, 3.6 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=0.8 Hz, 1.7 Hz), 8.47 (1H, s), 10.28 (1H, s)。

実施例498

4-((3-アセチルベンゾイル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
 25

実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N-(2-シアノ

エチル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール
- 3 - カルボキサミドと 3 - アセチル安息香酸を用いて標題化合物を得た。収率
82%。融点 192 - 194°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.60 - 1.80 (3H, m), 2.00
5 - 2.30 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 6.
6 Hz), 3.67 - 3.80 (3H, m), 4.03 - 4.11 (1H, m),
5.38 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 9.4 Hz), 7.22 - 7.30
(1H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.07 - 8.18
(2H, m), 8.53 (1H, s), 8.56 (1H, t, J = 1.7 Hz),
10 10.45 (1H, s)。

実施例 499

N - (2 - シアノエチル) - 4 - ((2, 3 - ジヒドロ-1 - ベンゾフラン-5
- イルカルボニル) アミノ) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)
- 1H-ピラゾール-3 - カルボキサミド

15 実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4 - アミノ-N - (2 - シアノ
エチル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-ピラゾール
- 3 - カルボキサミドと 2, 3 - ジヒドロ-1 - ベンゾフラン-5 - カルボン酸
を用いて標題化合物を得た。収率 73%。融点 176 - 177°C (酢酸エチル-
ヘキサン)。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.61 - 1.79 (3H, m), 1.99
- 2.12 (2H, m), 2.12 - 2.30 (1H, m), 2.74 (2H,
t, J = 6.6 Hz), 3.28 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.65 - 3.
80 (3H, m), 4.02 - 4.11 (1H, m), 4.66 (2H, t, J
= 8.8 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 2.2, 9.5 Hz), 6.85
25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 - 7.23 (1H, m), 7.76
(1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 8.51 (1H, s), 10.17
(1H, br s)。

実施例 500

N- (2-シアノエチル) -4- (3-フロイルアミノ) -1- (テトラヒドロ
-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 402 と同様にして、参考例 52 で得た 4-アミノ-N- (2-シアノ
5 エチル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール
-3-カルボキサミドとフラン-3-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収
率 74%。融点 135-137°C (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.60-1.80 (3H, m), 1.98
-2.10 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.73 (2H,
10 t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.66-3.77 (3H, m), 4.03-4.11
(1H, m), 5.35 (1H, dd, $J=2.5\text{ Hz}$, 9.3 Hz), 6.5
4 (1H, dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 3.6 Hz), 7.21 (1H, dd, $J=$
0.8 Hz, 3.6 Hz), 7.24-7.32 (1H, m), 7.55 (1H,
dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 1.7 Hz), 8.47 (1H, s), 10.28 (1
15 H, s)。

実施例 501

4- ((3-アセチルベンゾイル) アミノ) -N- (2-シアノエチル) -1H
-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 498 で得た 4- ((3-アセチルベンゾ
20 イル) アミノ) -N- (2-シアノエチル) -1- (テトラヒドロ-2H-ピラ
ン-2-イル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を
得た。収率 79%。融点 205-208°C (酢酸エチル)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.66 (3H, s), 2.81 (2H, t,
 $J=6.5\text{ Hz}$), 3.53 (2H, q, $J=6.5\text{ Hz}$), 6.73 (1H,
25 m), 7.23 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.2
9 (1H, s), 8.81 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 10.49 (1H,
s), 13.37 (1H, s)。

実施例 502

N-(2-シアノエチル)-4-((2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 499 で得た N-(2-シアノエチル)-4-((2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イルカルボニル)アミノ)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)を用い、標題化合物を得た。収率 32%。融点 206-207℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.83 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.28 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.53 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.64 (2H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.82 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 10.47 (1H, s), 13.34 (1H, s)。

15 実施例 503

N-(2-シアノエチル)-4-(3-フロイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 500 で得た N-(2-シアノエチル)-4-(3-フロイルアミノ)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)を用い、標題化合物を得た。収率 84%。融点 250-252℃ (酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.80 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.77-6.79 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.79 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 10.10 (1H, s), 13.34 (1H, s)。

実施例 504

N-(2-シアノエチル)-4-((5-フェニル-2-フロイル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと5-フェニル-2-フランカルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率82%。融点200-202℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.59-1.80 (3H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.12-2.32 (1H, m), 2.76 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.03-4.12 (1H, m), 5.36 (1H, dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 9.5 Hz), 6.78 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.19-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.32-7.40 (1H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 7.77-7.85 (2H, m), 8.48 (1H, s), 10.37 (1H, s)。

15 実施例505

4-((1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例402と同様にして、参考例52で得た4-アミノ-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドと1-ベンゾフラン-2-カルボン酸を用いて標題化合物を得た。収率89%。融点192-194℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.58-1.82 (3H, m), 1.98-2.13 (2H, m), 2.12-2.31 (1H, m), 2.77 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.66-3.83 (3H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 5.37 (1H, dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 9.5 Hz), 7.23-7.35 (2H, m), 7.44 (1H, ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.1

5 Hz, 8.25 Hz), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 8.25 Hz), 7.66–7.71 (1H, m), 8.53 (1H, s), 10.47 (1H, s)。

実施例 506

5 4-((1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

実施例 401 と同様にして、実施例 505 で得た 4-((1-ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ)-N-(2-シアノエチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、
10 標題化合物を得た。収率 85%。融点 231–233℃ (酢酸エチル–ヘキサン)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.83 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.57 (2H, q, J = 6.3 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.70 (1H, s), 7.80 (2H, dd, J = 12.1 Hz, 8.3 Hz), 8.38 (1H, s), 8.87 (1H, t, J = 5.8 Hz), 10.74 (1H, s), 13.47 (1H, s)。

実施例 507

20 N-(2-シアノエチル)-4-((5-フェニル-2-フロイル)アミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

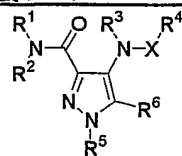
実施例 401 と同様にして、実施例 504 で得た N-(2-シアノエチル)-4-((5-フェニル-2-フロイル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを用い、標題化合物を得た。収率 73%。融点 228–230℃ (酢酸エチル)。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.84 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.58 (2H, q, J = 6.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.4 Hz)

z), 7.54 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 8.82 (1H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 10.64 (1H, s), 13.42 (1H, s)。

実施例 337～507 で得られた化合物を、以下の表 6-1 から表 6-13 に
5 まとめる。なお、表中、略号 THP はテトラヒドロピラニルを表す。

表6-1



実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
337	PhCH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
338	PhCH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
339		H	H	CO	2-Py	H	H
340		H	H	CO	2-Py	H	H
341	Ph	H	H	CO	2-Py	H	H
342	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
343	3-CF ₃ -Ph	H	H	CO	2-Py	H	H
344		H	H	CO	2-Py	H	H
345	i-Pr	H	H	CO	2-Py	H	H
346	Me	H	H	CO	2-Py	H	H
347	2-FurylCH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
348		H	H	CO	2-Py	H	H
349	Cyclohexyl	H	H	CO	2-Py	H	H

表6-2

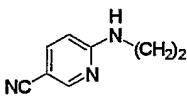
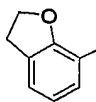
実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
350		H	H	CO	2-Py	H	H
351	4-Br-PhCH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
352	3-PyCH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
353	iPrO(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	H	H
354	4-Ph-PhCH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
355	PhO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
356	MeO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
357	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
358	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
359	PhCOCH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
360	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
361	PhS(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
362		H	H	CO		H	H
363		H	H	CO	2-Me-3-Py	H	H

表6-3

实施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
364		H	H	CO	5-Me-3-Py	H	H
365		H	H	CO	2-MeO-3-Py	H	H
366		H	H	CO	2,5-diF-Ph	H	H
367		H	H	CO		H	H
368		H	H	CO		H	H
369	PhO(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
370	MeO(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
371	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
372	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
373	Me ₂ N(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
374	PhCOCH ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
375	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
376	PhS(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
377		H	H	CO	Pyrazinyl	H	Me

表6-4

実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
378		H	H	CO	Ph	H	Me
379		H	H	CO	Pyrazinyl	H	Et
380	NCCH ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
381	tBuO(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
382	MeSO ₂ (CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
383	4-Cl-PhSO ₂ (CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
384	2-PySO ₂ (CH ₂) ₂	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
385	iPrO(CH ₂) ₃	H	H	CO	3-AcNH-Ph	H	H
386	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-MePy	THP	H
387	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-MePy	H	H
388	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	6-MePy	THP	H
389	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	6-MePy	H	H
390	PhO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
391	PhO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H

表6-5

实施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
392	CF ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
393	CF ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
394	NCCH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
395	NCCH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
396	2-Py-NH(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
397	2-Py-NH(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
398	Ph-NH(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
399	Ph-NH(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
400	HO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
401	HO(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
402	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO		THP	H
403	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Furyl	THP	H
404	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-Me-Ph	THP	H
405	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-MeO-Ph	THP	H

表6-6

実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
406	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	tBu	THP	H
407	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Thienyl	THP	H
408	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-CN-Ph	THP	H
409	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	4-Me-Ph	THP	H
410	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	4-Me-Ph	THP	H
411	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO		H	H
412	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Furyl	H	H
413	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-Me-Ph	H	H
414	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-MeO-Ph	H	H
415	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	tBu	H	H
416	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Thienyl	H	H
417	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	3-CN-Ph	H	H
418	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	4-Me-Ph	H	H
419	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	Ph	THP	H

表6-7

実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
420	NC(CH ₂) ₂	H	H	CO	Ph	H	H
421	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	Ph	THP	H
422	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	Ph	H	H
423	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	Ph	THP	H
424	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	Ph	H	H
425	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
426	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
427	4-F-PhO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
428	4-F-PhO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
429	iPrO(CH ₂) ₃	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
430	iPrO(CH ₂) ₃	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
431	(3-Me-Ph)EtN(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
432	(3-Me-Ph)EtN(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
433	EtOOC(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H

表6-8

实施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
434	EtOOC(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
435	HOOC(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
436	MeOOCCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
437	MeOOCCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
438	HO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
439	HO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
440	PhCH ₂ (OH)CHCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
441	PhCH ₂ (OH)CHCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
442	HO(CH ₂) ₃	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
443	HO(CH ₂) ₃	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
444	HOCH ₂ (CH ₃) ₂ CCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
445	HOCH ₂ (CH ₃) ₂ CCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
446	4-CF ₃ -Ph(OH)CHCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
447	4-CF ₃ -Ph(OH)CHCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H

表6-9

实施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
448	F(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
449	F(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
450	NC(CH ₃) ₂ CCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	THP	H
451	NC(CH ₃) ₂ CCH ₂	H	H	CO	6-Me-2-Py	H	H
452	2-Py-S(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
453	2-Py-S(CH ₂) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
454	tBuO(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	THP	H
455	tBuO(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	H	H
456	NC(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	THP	H
457	NC(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	H	H
458	CH ₃ C(CN)(CH ₃)CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
459	CH ₃ C(CN)(CH ₃)CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
460	PhCH ₂ C(CH ₃)(CN)CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
461	PhCH ₂ C(CH ₃)(CN)CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H

表6-10

実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
462	EtOOC(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	THP	H
463	EtOOC(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	H	H
464	HOOC(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	H	H
465	HOCH ₂ C(CH ₃) ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
466	HOCH ₂ C(CH ₃) ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
467	HO(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	THP	H
468	HO(CH ₂) ₃	H	H	CO	2-Py	H	H
469	HOCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
470	HOCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
471	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
472	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
473	PhCH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H
474	PhCH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
475	CH ₃ CH(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	THP	H

表6-11

实施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
476	CH ₃ CH(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₂	H	H	CO	2-Py	H	H
477	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	THP	H
478	iPrO(CH ₂) ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	H	H
479	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	THP	H
480	CF ₃ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	H	H
481	CF ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	THP	H
482	CF ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	H	H
483	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	THP	H
484	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	H	H
485	HOCH ₂ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	THP	H
486	HOCH ₂ CH ₂	H	H	CO	6-Me-3-Py	H	H
487	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	4-Cl-2-Py	THP	H
488	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	4-Cl-2-Py	H	H
489	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	4-MeOPh	H	H

表6-12

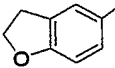
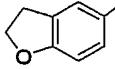
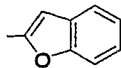
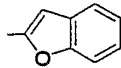
实施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
490	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	4-CF ₃ Ph	THP	H
491	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	3-CF ₃ Ph	THP	H
492	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	4-CF ₃ Ph	H	H
493	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	3-CF ₃ Ph	H	H
494	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	5-Br-2-furyl	THP	H
495	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	5-Me-2-furyl	THP	H
496	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	5-Br-2-furyl	H	H
497	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	5-Me-2-furyl	H	H
498	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	3-AcPh	THP	H
499	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO		THP	H
500	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	3-furyl	THP	H
501	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	3-AcPh	H	H
502	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO		H	H
503	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	3-furyl	H	H

表6-13

実施例	R1	R2	R3	X	R4	R5	R6
504	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	5-Ph-2-furyl	THP	H
505	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO		THP	H
506	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO		H	H
507	NCCH ₂ CH ₂	H	H	CO	5-Ph-2-furyl	H	H

実験例 1

a) 実験材料

ヒト GSK3 β 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト GSK3 β 遺伝子のクローニングは、ヒト脳 cDNA (クロンテック ; 商
品名 : QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、GenBank にアク
セッション番号 NM_002093 で登録されている GSK3 β 遺伝子の塩基配
列を参考に作製したプライマーセット :

GSK3b-U : 5' -AAAGAATTCAACCATGGACTACAAGG
ACGACGATGACAAGTCAGGGCGGGCCCAGAACCCACCT
10 CCTT-3' (配列番号 : 1) および GSK3b-L : 5' -AAAAGTC
GACTCAGGTGGAGTTGGAAGCTGATGCAGAAG-3' (配列番号 : 2) を用いた PCR 法により行った。

PCR は KOD plus DNA ポリメラーゼ (東洋紡) 添付のプロトコールに従って行った。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) で電気泳動し、
15 GSK3 β 遺伝子を含む 1.2 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、制限酵素 EcoRI および SalI で消化した。制限酵素処理した DNA をアガロースゲル (1%) で電気泳動し、得られた DNA 断片を回収し、制限酵素 EcoRI および SalI で消化したプラスミド pFASTBAC1 (インビトロジェン) ヘライゲーションし、発現プラスミド pFB-GSK3B を作製した。
20 挿入断片の塩基配列を確認したところ、目的の配列と一致していた。さらに、BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (インビトロジェン) を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-GSK3B を調製した。

組換え型 GSK3 β 酵素の調製

25 Sf-21 細胞 (インビトロジェン) を 10% 牛胎児血清を含む 150 ml Sf-900 II SFM 培地 (インビトロジェン) に 1×10^6 cells/ml となるように播種した後、27°C で 24 時間培養した。得られる培養液

に、前述で得られた組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-IKK Bをそれぞれ150 μ l添加した後、さらに60時間培養した。培養液を遠心分離(3000 rpm、10 min)して細胞を分離した後、PBSで細胞を1回洗浄した。細胞を10 mlの細胞溶解緩衝液(25 mM HEPES (pH 7.5), 1% Triton X, 130 mM 塩化ナトリウム, 1 mM EDTA, 1 mM Dithiothreitol, 25 mM β -glycerophosphate, Protease inhibitor Complete (ペーリンガー), 1 mM Sodium orthovanadate)に懸濁した後、ホモジナイザー(POLYTRON)で20000 rpm、30秒間処理を4回行い、細胞を破碎した。細胞の破碎液を遠心分離(40000 rpm、45分間)し、得られる上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (シグマ社)を用いて、GSK3 β を精製した。

b) 実験方法

GSK3 β 阻害活性の測定

前述にて得られた組換え型GSK3 β 酵素100 ngとグリコーゲン合成酵素由来の基質ペプチド(YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQpSEDEEE (配列番号: 3)、pSはリン酸化セリンを示す)100 ngを含む37.5 μ l反応溶液(25 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM 酢酸マグネシウム、1 mM DTT、0.01%ウシ血清アルブミン(和光純薬))にDM SOに溶解した試験化合物を2.5 μ l添加した後、室温で5分間保温した。得られる混合液にATP溶液(2.5 μ M ATP)を10 μ l添加し、室温で30分間反応させた後、反応溶液にKinase Glo Reagent (プロメガ)を50 μ l添加して反応を停止させた。室温で10分間反応させた後、ARVO multilabel counter (パーキンエルマーライフサイエンス)を用いて発光量を測定した。発光量を50%阻害するのに必要な試験化合物の濃度(IC₅₀値)をPRISM3.0 (グラフパッドソフトウェア)にて算出した結果を表7に示す。

表 7

実施例 N o.	IC50 (nM)	実施例 N o.	IC50 (nM)	実施例 N o.	IC50 (nM)	実施例 N o.	IC50 (nM)
001	267	081	106	148	388	364	<100
003	<100	083	<100	149	334	365	<100
004	<100	084	<100	152	<100	366	<100
005	307	085	<100	154	271	367	<100
017	<100	087	115	155	<100	368	<100
019	<100	089	379	156	<100	369	<100
020	<100	097	<100	157	140	370	<100
021	<100	098	<100	159	<100	371	<100
022	233	099	102	160	194	372	<100
023	<100	101	<100	161	<100	373	<100
024	<100	102	<100	162	<100	374	<100
025	245	103	<100	197	109	375	<100
026	169	105	273	227	274	376	<100
027	<100	106	242	240	208	378	1000
028	<100	109	<100	305	<100	380	<100
030	<100	112	<100	337	<100	381	140
031	<100	113	<100	338	<100	382	<100
032	<100	114	394	339	<100	383	<100
033	171	116	<100	340	300	384	<100
034	<100	117	157	341	<100	385	<100
035	<100	119	<100	342	<100	387	<100
036	<100	120	<100	343	<100	389	<100
037	<100	121	<100	344	<100	391	<100
045	269	123	<100	345	<100	393	<100
059	<100	124	<100	346	<100	395	<100
062	<100	125	<100	347	<100	397	<100
063	<100	127	<100	348	<100	399	<100
064	<100	128	<100	349	<100	401	<100
065	234	129	157	350	<100	411	<100
067	<100	130	128	351	<100	412	<100
068	<100	131	<100	352	<100	413	<100
069	<100	132	101	353	<100	414	<100
070	<100	133	<100	354	<100	415	<100
071	<100	134	<100	355	<100	416	<100
072	<100	135	<100	356	<100	417	<100
073	<100	136	485	357	<100	418	<100
074	299	137	<100	358	<100	420	<100
075	<100	138	<100	359	<100	422	<100
076	<100	141	<100	360	<100	424	<100
077	<100	143	155	361	<100	426	<100
078	<100	145	<100	362	<100	428	<100
079	<100	147	<100	363	<100		

実験例 2 神経細胞死抑制活性の測定

TP-14 妊娠 SD ラット（日本クレア）の胎児より大脳皮質を取り出し、神経細胞培養システム（住友ベークライト）を用いて神経細胞を調製した。大脳皮質を細胞分散液キットに含まれる酵素液（住友ベークライト）に入れ、37℃で 30 分間インキュベートした。ピペッティングすることにより、細胞を懸濁した。1000 rpm で 5 分間遠心し、細胞を集めた。上清を廃棄し、細胞分散液（住友ベークライト）を入れ、ピペッティングすることにより、細胞を懸濁した。除去液（住友ベークライト）の上に細胞懸濁液を乗せ、1000 rpm で 5 分間遠心し、細胞を集めた。上清を廃棄し、神経細胞培養液（住友ベークライト）で細胞を懸濁し、100 μ l をポリ D リジン・ラミニン 96 ウェルプレート（ベクトンディッキンソン）へ 1×10^5 cells/well となるように播種した。その後、該プレートを 37℃で 4 日間、炭酸ガスインキュベーター中で培養した。該 96 ウェルプレートに試験化合物を 50 μ l 添加し、LY294002 を終濃度 50 μ M となるように 50 μ L/well 添加した。その後 24 時間、炭酸ガスインキュベーター中で培養した。その後培地を 100 μ l 抜き取り、Cell Titer Glo 溶液（プロメガ）を 100 μ l 添加することで、生細胞量を測定した。神経細胞死を 50% 阻害するのに必要な試験化合物の濃度（IC₅₀ 値）を PRISM 3.0（グラフパッドソフトウェア）にて算出した。結果を表 8 に示す。

20 [表 8]

実施例番号	IC ₅₀ 値 (nM)
79	70
98	440

実験例 3 培養肝細胞を用いた糖放出抑制作用の測定

25 H4 I I E-C3 細胞（ラット肝由来）を 24 穴または 96 穴コラーゲンコートプレート（ファルコン社製）に播種し、sub-confluent 状態まで 10% FBS、25 mM Glucose 含有ダルベッコウ変法イーグル培地

(DMEM: G I B C O社製) 中で培養した。その後一晩 0 % F B S、5. 6 m M. G l u c o s e 含有DMEMで s t a r v a t i o n 処理した後、1 0 μ M に調整した試験化合物と糖産生刺激剤 (D e x a m e t h a s o n e (5 0 0 n M)、8 C P T - c A M P (0. 1 m M)) を加えたDMEMに交換し、5 時間
 5 前処置した。P B S で洗浄後、試験化合物と糖産生刺激剤を添加した P h e n o l R e d - f r e e、G l u c o s e - f r e e のDMEMにて3時間培養し、培地中に放出された G l u c o s e 量を測定した。G l u c o s e 測定には、M o l e c u l a r P r o b e s 社製のグルコース測定キット (A - 2 2 1 8 9) を使用した。得られた糖放出抑制活性の結果を以下に示す。なお、糖放出抑
 10 制活性は、G S K 3 β 阻害剤無添加群の放出グルコース量を 1 0 0 % とした時の相対値で示した。

	実施例 3 8 7	6 9 %
	実施例 4 1 2	7 4 %
	実施例 4 1 3	6 4 %
15	実施例 4 1 6	6 2 %
	実施例 4 2 0	6 2 %
	実施例 4 2 6	5 5 %
	実施例 4 3 0	7 6 %
	実施例 4 5 5	7 9 %
20	実施例 4 7 0	7 5 %
	実施例 4 8 0	6 9 %

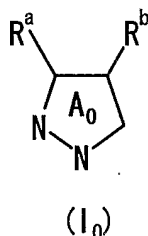
産業上の利用可能性

本発明のピラゾール化合物は、G S K - 3 β 関連病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

25 本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 5 - 0 3 3 3 5 6 および特願 2 0 0 5 - 3 7 0 9 6 2 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含される。

請求の範囲

1. 式



[式中、

5 環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイル基を；

R^bは、置換されていてもよいアシルアミノ基を示す。]

で表される化合物またはその塩（但し、以下の化合物を除く。）；

- 1) N-メチル-2, 5-ジメチル-4- { 2- [4- (4-ニトロフェノキシ) フェニル] アセチルアミノ } - 2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 10 2) N-メチル-4- { 2- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] アセチルアミノ } - 2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 3) N- (9-メチル-4-オキソ-1-フェニル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ- [1', 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-3-イル) - 4-
- 15 -アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 4) N-フェニル-4-ベンゾイルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 5) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4- (2-ニトロベンゾイルアミノ) - 2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 20 6) N- (4-クロロフェニル) - 2-エチル-5-メチル-4- (4-ニトロベンゾイルアミノ) - 2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 7) N-フェニル-2-エチル-5-メチル-4- (4-メチルベンゾイルアミノ) - 2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、
- 8) N-メチル-N- (2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) - 4-ア

セチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

9) N-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

10) N-メチル-N-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

11) N-(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-メチル-4-アセチルアミノ-2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

12) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

13) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-(2-クロロアセチルアミノ)-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

14) N-(4-tert-ブチルベンジル)-4-ベンゾイルアミノ-2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

15) N, N-ジメチル-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-5-[1-メチル-2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

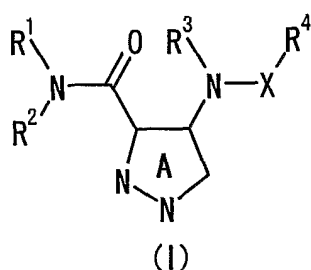
16) N, N-ジメチル-5-[2, 5-ジオキソ-4-(1-フェニルプロピルアミノ)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ]-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

17) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンスルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、

18) N, N-ジメチル-5-(4-クロロ-1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イルアミノ)-4-メタンシルホニルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド。

2. 式 (I₀) で表される化合物が、

5 式



[式中、

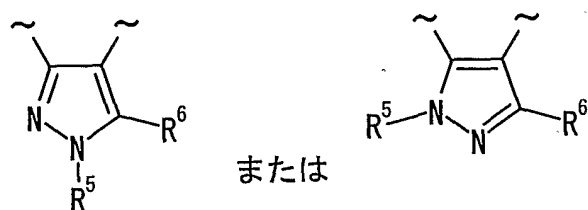
R¹は、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示し、

10 R²は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を示すか、あるいはR¹とR²は、隣接する窒素原子と一緒に、置換されていてもよい含窒素複素環を形成し；

R³は、水素原子、または置換されていてもよい炭化水素基を；

R⁴は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、または置換されていてもよいアミノ基を；

式



(式中、R⁵は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよいアシル基を；R⁶は、水素原子、または置換されていてもよい炭化

水素基を示す。)

で表されるピラゾール環を；および

Xは、カルボニル基、またはスルホニル基を示す。]

で表される化合物である請求項1記載の化合物。

5 3. R^2 が水素原子である請求項2記載の化合物。

4. R^1 が、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオ基、置換されていてもよいスルフィニル基、置換されていてもよいスルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、および置換されていてもよいカルボニル基から選択される1～5個の置換基でそれぞれ

10 置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基である請求項2記載の化合物。

5. R^1 が、

(1) ハロゲン原子；

(2) ヒドロキシ基；

15 (3) アミノ基；

(4) ニトロ基；

(5) シアソ基；

(7) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基；

(8) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基；

20 (9) モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基；

(10) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-アミノ基；

(11) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル- C_{6-14} アリール)-アミノ基；

(12) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ基；

25 (14) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(15) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；

(18) エステル化されていてもよいカルボキシ基；

- (19) カルバモイル基；
- (20) チオカルバモイル基；
- (21) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基；
- (22) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基；
- 5 (23) モノー又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (24) カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基；
- (25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- 10 (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-ス
- 15
- 20
- 25

ルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；

- (31) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；

(32) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；

- (33) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基；

(34) 含窒素複素環-カルボニル基；

(35) C_{6-14} アリール-カルボニル基；

(36) C_{6-14} アリール-チオ基；

(37) ハロゲン化されていてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル基；

- (38) 含窒素複素環-スルホニル基；および

(39) シアノ基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基

から選択される 1～5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{2-6} アルキニル基である請求項 2 記載の化合物。

6. R^1 が、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオ基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、および置換されていてもよいカルボニル基から選択される 1～5 個の置換基で置換さ

れていてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項2記載の化合物。

7. R¹が、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ基；
- 5 (3) アミノ基；
- (4) ニトロ基；
- (5) シアノ基；
- (7) モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基；
- (8) モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基；
- 10 (9) モノー又はジ- C₇₋₁₆アラルキル-アミノ基；
- (10) N- C₁₋₆アルキル- N- C₆₋₁₄アリール-アミノ基；
- (11) N- C₁₋₆アルキル- N- (C₁₋₆アルキル- C₆₋₁₄アリール) -アミノ基；
- (12) N- C₁₋₆アルキル- N- C₇₋₁₆アラルキル-アミノ基；
- 15 (14) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；
- (15) C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基；
- (18) エステル化されていてもよいカルボキシル基；
- (19) カルバモイル基；
- (20) チオカルバモイル基；
- 20 (21) モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイル基；
- (22) モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基；
- (23) モノー又はジ- 5ないし7員複素環-カルバモイル基；
- (24) カルボキシル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ基；
- 25 (25) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基、C₆₋₁₄アリール基、モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基、C₃₋₈

シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；

(27) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基およびモノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；

(31) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、 C_{6-14} アリール基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、スルファモイル基、モノー又はジ-

C₁₋₆アルキルースルファモイル基およびモノー又はジ- C₆₋₁₄アリールースルファモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₇₋₁₆アラルキルオキシ基；

(32) C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基；

5 (33) トリ- C₁₋₆アルキル-シリルオキシ基；

(34) 含窒素複素環-カルボニル基；

(35) C₆₋₁₄アリール-カルボニル基；

(36) C₆₋₁₄アリール-チオ基；

(37) ハロゲン化されていてもよい C₆₋₁₄アリールースルホニル基；

10 (38) 含窒素複素環-スルホニル基；および

(39) シアノ基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基

から選択される 1 ～ 5 個の置換基を置換可能な位置に有していてもよい C₁₋₆アルキル基である請求項 2 記載の化合物。

8. R³が水素原子である請求項 2 記載の化合物。

15 9. R⁴が置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール基または置換されていてもよい複素環基である請求項 2 記載の化合物。

10. R⁵が水素原子である請求項 2 記載の化合物。

11. R⁶が水素原子である請求項 2 記載の化合物。

12. R⁵および R⁶が水素原子である請求項 2 記載の化合物。

20 13. Xがカルボニル基である請求項 2 記載の化合物。

14. 以下から選択される請求項 2 記載の化合物：

N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド；

25 N-(3-((2-シアノエチル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

N-(3-((3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)カルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボキサミド；

4- (ベンゾイルアミノ) -N- (2-シアノエチル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N- (3- (((3-イソプロポキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

5 N- (2-シアノエチル) -4- (2-フロイルアミノ) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド;

N- (3- (((3-ヒドロキシプロピル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボキサミド;

10 N- (3- (((2-イソプロポキシエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルニコチンアミド;

6-メチル-N- (3- (((2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-カルボキサミド; および

15 N- (3- (((2-シアノエチル) アミノ) カルボニル) -1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチルピリジン-3-カルボキサミド。

15. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

16. 請求項1記載の化合物または請求項15記載のプロドラッグからなる医薬。

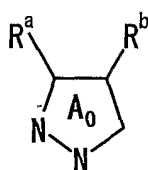
20 17. 請求項1記載の化合物または請求項15記載のプロドラッグを含有するGSK-3 β 阻害剤。

18. 請求項17記載のGSK-3 β 阻害剤を含有する神経幹細胞分化促進剤。

19. 請求項1記載の化合物または請求項15記載のプロドラッグを含有する神経変性疾患または糖尿病の予防・治療剤。

25 20. 請求項1記載の化合物または請求項15記載のプロドラッグを含有する血糖低下剤。

21. 式

(I₀)

[式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

5 R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有するGSK-3β阻害剤。

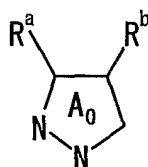
22. 請求項21記載のGSK-3β阻害剤を含有する神経幹細胞分化促進剤。

23. 請求項21記載のGSK-3β阻害剤を含有する神経変性疾患または糖

10 尿病の予防・治療剤。

24. 請求項21記載のGSK-3β阻害剤を含有する血糖低下剤。

25. 式

(I₀)

[式中、

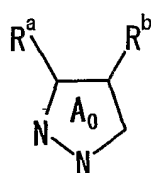
15 環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与することを含むGSK-3β阻害方法。

20 26. 式

(I₀)

[式中、

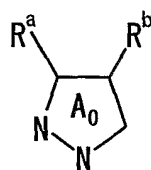
環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

5 R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与することを含む神経幹細胞分化促進方法。

27. 式

(I₀)

10 [式中、

環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

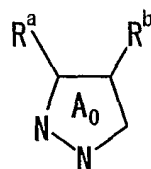
R^aは、置換されたカルバモイルを；

R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与すること

15 を含む神経変性疾患または糖尿病の予防・治療方法。

28. 式

(I₀)

[式中、

環 A_0 はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

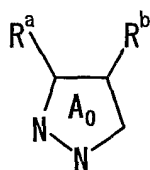
R^a は、置換されたカルバモイルを；

R^b は、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを対象に投与すること

5 を含む血糖低下方法。

29. GSK-3 β 阻害剤の製造のための式



(I₀)

[式中、

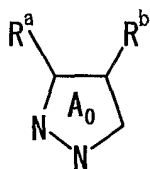
環 A_0 はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

10 R^a は、置換されたカルバモイルを；

R^b は、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

30. 神経幹細胞分化促進剤の製造のための式



(I₀)

15 [式中、

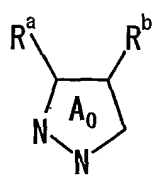
環 A_0 はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^a は、置換されたカルバモイルを；

R^b は、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

20 31. 神経変性疾患または糖尿病の予防・治療剤の製造のための式

(I₀)

[式中、

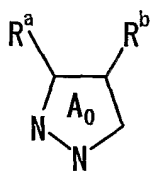
環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

5 R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

32. 血糖低下剤を製造するための式

(I₀)

[式中、

10 環A₀はさらに1または2個の置換基を有していてもよいピラゾール環を；

R^aは、置換されたカルバモイルを；

R^bは、置換されていてもよいアシルアミノを示す。]

で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

5 <120> Pyrazole compound

<130> 09872

<150> JP 2005-033356

10 <151> 2005-02-09

<150> JP 2005-370962

<151> 2005-12-22

15 <160> 3

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

20 <211> 65

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

25 <223> Primer for cloning human GSK3beta gene

<400> 1

aaagaattca ccatggacta caaggacgac gatgacaagt cagggcggcc cagaaccacc 60

30 tcctt 65

<210> 2

<211> 39

35 <212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Primer for cloning human GSK3beta gene

40 <400> 2

aaaagtcgac tcaggtggag ttggaagctg atgcagaag 39

45 <210> 3

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Substrate peptide

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21).. (21)

<223> PHOSPHORYLATION

10

<400> 3

Tyr Arg Arg Ala Ala Val Pro Pro Ser Pro Ser Leu Ser Arg His Ser
1 5 10 15

15

Ser Pro His Gln Ser Glu Asp Glu Glu Glu
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D231/38(2006.01), **A61K31/415**(2006.01), **A61K31/4155**(2006.01), **A61K31/497**(2006.01), **A61P3/10**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C07D401/12**(2006.01), **C07D403/12**(2006.01), **C07D403/14**(2006.01), **C07D405/12**(2006.01),

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/497, A61P3/10, A61P43/00, C07D231/38, C07D401/12, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/002576 A2 (ASTEX TECHNOLOGY LTD.) 13 January, 2005 (13.01.05), Example 16A (Family: none)	1-3, 8, 9, 11, 13
X	WO 2005-002552 A2 (ASTEX TECHNOLOGY LTD.), 13 January, 2005 (13.01.05), Examples 11D, 16E, amide intermediate; example 19, amide intermediate; example 228F, Starting Material; example 289C, amide intermediate; example 305E, amide intermediate & CA 2531050 A1	1-3, 8-13, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 April, 2006 (03.04.06)

Date of mailing of the international search report
18 April, 2006 (18.04.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302686

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2000/024745 A1 (PFIZER INC.), 04 May, 2000 (04.05.00), Page 84, preparation examples 74, 75 & CA 2347950 A1 & EP 112396 A1 & JP 2002-528456 A & US 6333330 B1	1-9, 13
X	Journal of Medicinal Chemistry, 1985, Vol.28, No.5, pages 683 to 685; page 684, Scheme II, 10a, f	1-8, 10, 13
A	JP 2004-507526 A (Pfizer Products Inc.), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text & WO 2002/018346 A1 & US 2002/103185 A1 & EP 1313710 A1	1-24, 29-32
P, X P, A	WO 2005/012256 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD.), 10 February, 2005 (10.02.05), Full text (Family: none)	1-3, 8-13, 15-24, 29-32 4-7
P, X	WO 2005/123686 A1 (AVANIR PHARMACEUTICALS), 29 December, 2005 (29.12.05), Page 37, compound D; page 39, compound I & US 2006/009487 A1	1-8, 13
P, X	JP 2005-314407 A1 (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 10 November, 2005 (10.11.05), Page 29, compound Nos.1 to 105 (Family: none)	1-8
P, X	WO 2005/037797 A1 (PHARMACIA CORP.), 28 April, 2005 (28.04.05), Example, compound 95; example 209, compound Steps 4, 5 & US 2005/197338 A1	1-8, 10-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302686

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D405/14 (2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302686

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 25 - 28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25 to 28 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. C07D231/38 (2006.01), A61K31/415 (2006.01), A61K31/4155 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P43/00 (2006.01), C07D401/12 (2006.01), C07D403/12 (2006.01), C07D403/14 (2006.01), C07D405/12 (2006.01), C07D405/14 (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. A61K 31/415, A61K 31/4155, A61K 31/497, A61P 3/10, A61P 43/00, C07D 231/38, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 403/14, C07D 405/12, C07D 405/14			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 2005/002576 A2 (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED) 2005.01.13, 実施例 16A (ファミリーなし)	1-3, 8, 9, 11, 13	
X	WO 2005/002552 A2 (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED) 2005.01.13, 実施例 11D, 実施例 16E のアミド中間体, 実施例 19 のアミド中間体, 実施例 228F の出発物質, 実施例 289C のアミド中間体, 実施例 305E のアミド中間体 & CA 2531050 A1	1-3, 8-13, 15	
X	WO 2000/024745 A1 (PFIZER INC.) 2000.05.04, 84 頁調製例 74, 75	1-9, 13	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 03.04.2006		国際調査報告の発送日 18.04.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子	4 P 8517
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& CA 2347950 A1 & EP 112396 A1 & JP 2002-528456 A US 6333330 B1	
X	Journal of Medicinal Chemistry, 1985, Vol.28, No. 5, p.683-685, p. 684 の Scheme II の 10a, f	1-8, 10, 13
A	JP 2004-507526 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2004. 03. 11, 全文 & WO 2002/018346 A1 & US 2002/103185 A1 & EP 1313710 A1	1-24, 29-32
PX	WO 2005/012256 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED) 2005. 02. 10, 全文、 (ファミリーなし)	1-3, 8-13, 15- 24, 29-32
PA		4-7
PX	WO 2005/123686 A1 (AVANIR PHARMACEUTICALS) 2005. 12. 29, 37 頁 D. の化合物、39 頁 I. の化合物 & US 2006/009487 A1	1-8, 13
PX	JP 2005-314407 A1 (日本農薬株式会社) 2005. 11. 10, 29 頁 No. 1-105 の化合物 (ファミリーなし)	1-8
PX	WO 2005/037797 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 2005. 04. 28, 実施例 95 の化合物、実施例 209 の Step4, Step5 の化合物 & US 2005/197338 A1	1-8, 10-13

第 I 欄 スクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. b の続き）

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なスクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ ☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 紙形式

☒ 電子形式

c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれていたもの

☒ この国際出願と共に電子形式により提出されたもの

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出されたもの

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 5 - 2 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 2 5 - 2 8 は治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。