

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008年12月18日 (18.12.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/153042 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 A61K 31/428 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

藤 敏一 (SAITOH, Toshikazu). 加藤 一彦 (KATO, Kazuhiko). 上野 公久 (UENO, Kimihisa). 中井 龍一郎 (NAKAI, Ryuichiro). 五十嵐 あさ恵 (IGARASHI, Asae).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/060651

(22) 国際出願日:

2008年6月11日 (11.06.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:

特願2007-153800 2007年6月11日 (11.06.2007) JP

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

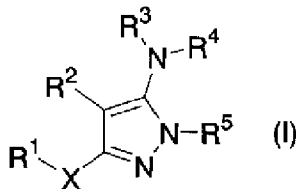
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社 (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 奈良 真二 (NARA, Shinji). 平田 勇樹 (HIRATA, Yuuki). 齋 添付公開書類: 国際調査報告書

(54) Title: ANTI-TUMOR AGENT

(54) 発明の名称: 抗腫瘍剤



(57) Abstract: Disclosed is are: an anti-tumor agent comprising, as an active ingredient, a pyrazole derivative represented by the formula (I) [wherein R^1 represents an aryl which may have a substituent or the like; R^2 represents a cyano or the like; R^3 represents a hydrogen atom; R^4 represents a hydrogen atom, a lower alkanoyl which may have a substituent or the like; R^5 represents an aryl which may have a substituent or an aromatic heterocyclic group which may have a substituent; and X represents $-NR^9$ (wherein R^9 represents a hydrogen atom, a lower alkyl which may have a substituent or a lower alkoxy carbonyl which may have a substituent) or $-S(O)_n-$ (wherein n represents an integer of 0 to 2)] or a prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof; and others.

(57) 要約: 式 (I) [式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリール等を表し、 R^2 はシアノ等を表し、 R^3 は水素原子を表し、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル等を表し、 R^5 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、Xは $-NR^9$ (式中、 R^9 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表す) または $-S(O)_n-$ (式中、nは0から2の整数を表す) を表す] で表されるピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤等を提供する。

明 細 書

抗腫瘍剤

技術分野

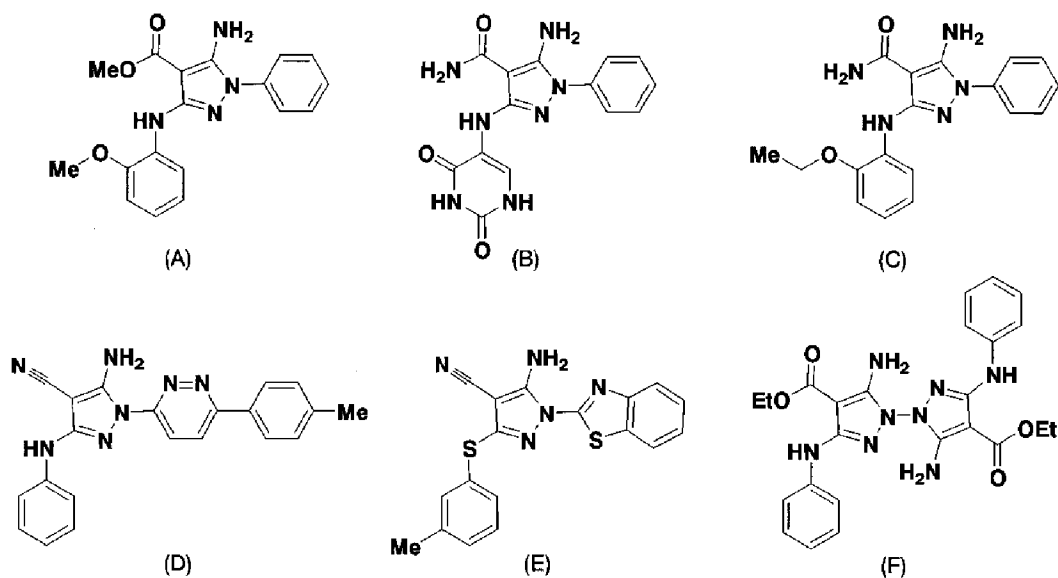
[0001] 本発明はピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤等に関する。

背景技術

[0002] 癌の化学療法において、タキサン、ビンカアルカロイド等の微小管作用薬、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤等、種々のタイプの抗腫瘍剤が用いられている。しかし、これらは骨髄毒性や神経障害等の副作用や耐性出現の問題点を有しており、これらを改善した新規抗腫瘍剤が常に求められている。

ピラゾール誘導体のうち3-アミノピラゾール構造を有する化合物としては、例えば鎮痛活性、解熱、抗炎症活性を示す化合物A(非特許文献1参照)が知られている。また、3-アミノピラゾール、3-チオピラゾール構造を有する化合物として、化合物B(非特許文献2参照)、化合物C(非特許文献3参照)、化合物D(非特許文献4参照)、化合物E(非特許文献5参照)、化合物F(非特許文献6参照)、特許文献1～6記載の化合物等が知られている。

[0003] [化1]



特許文献1: 国際公開第98/52941号パンフレット

特許文献2:国際公開第94/13644号パンフレット

特許文献3:国際公開第00/71532号パンフレット

特許文献4:国際公開第96/00218号パンフレット

特許文献5:国際公開第97/11704号パンフレット

特許文献6:国際公開第2004/047776号パンフレット

非特許文献1:インディアン・ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス (Indian Journal of Pharmaceutical Science)、61(1)巻、p.25-28、1999年

非特許文献2:アーカイブス・オブ・ファーマシューティカル・リサーチ (Archives of Pharmaceutical Research)、22(6)巻、p.571-574、1999年

非特許文献3:ホスホラス・サルファー・アンド・シリコン (Phosphorous, Sulfur and Silicon)、175巻、p.109-127、2001年

非特許文献4:ジャーナル・オブ・サウジ・ケミカル・ソサエティ (Journal of Saudi Chemical Society)、36(47)巻、p.8641-8644、1995年

非特許文献5:テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、36(47)巻、p.8641-8644、1995年

非特許文献6:ケミヘ・ベリヒテ (Chemische Berichte)、127(9)巻、p.1729-1733、1994年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

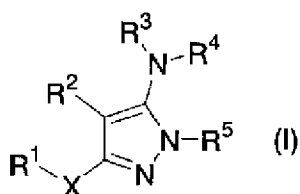
[0004] 本発明の目的は、ピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明は、以下の(1)～(24)に関する。

(1)式(I)

[0006] [化2]



[0007] [式中、 R^1 は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

R^2 はシアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 COR^6 (式中、 R^6 はヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールオキシを表す) または $CONR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表すか、または R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい)を表し、

R^3 は水素原子を表し、

R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアロイルを表し、

R^5 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、

Xは $-NR^9-$ (式中、 R^9 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表す) または $-S(O)_n-$ (式中、nは0から2の整数を表す)を表す]で表されるピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(2) (1)記載のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(3) Xが $-NR^{9a}-$ (式中、 R^{9a} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)である(1)または(2)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(4) Xが $-S(O)_n-$ (式中、nは前記と同義である)である(1)または(2)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(5) R^2 がシアノである(1)～(4)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(6) R^2 が $CONR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である)である(1)～(4)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

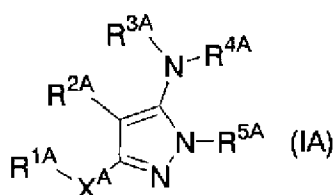
(7) R^4 が水素原子である(1)～(6)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(8) R^5 が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(1)～(7)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(9) R^1 が置換基を有していてもよいアリールである(1)～(8)のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

(10) 式(IA)

[0008] [化3]



[0009] [式中、 R^{1A} は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

R^{2A} はシアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 COR^{6A} (式中、 R^{6A} はヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールオキシを表す)または $CONR^{7A}R^{8A}$ (式中、 R^{7A} 及び R^{8A} は同一または異なって

、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表すか、または R^{7A} と R^{8A} が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい)を表し、

R^{3A} は水素原子を表し、

R^{4A} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアロイルを表し、

R^{5A} は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、

X^A は、 $-NR^{9A}-$ (式中、 R^{9A} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表す)または $-S(O)_{nA}-$ (式中、 nA は0から2の整数を表す)を表す。

ただし、(i) X^A が $-NH-$ であり、かつ R^{2A} がエトキシカルボニルであり、かつ R^{4A} がフェニルであるとき、

R^{1A} はフェニル、2-エトキシフェニルまたは4-(ジエチルスルファモイル)フェニルではなく、

(ii) X^A が $-NH-$ であり、かつ R^{5A} が6-(4-メチルフェニル)ピリダジニルであるとき、

R^{1A} はフェニルではなく、

(iii) X^A が $-NH-$ であり、かつ R^{2A} がカルバモイルであり、かつ R^{5A} がフェニルであるとき、

R^{1A} は2-エトキシフェニルまたは4-(ジエチルスルファモイル)フェニルではなく、

(iv) X^A が $-NH-$ であり、かつ R^{2A} がエトキシカルボニルであるとき、

R^{5A} は置換基を有していてもよいピラゾリルではなく、

(v) X^A が $-NH-$ であり、かつ R^{2A} がシアノまたはメトキシカルボニルであり、かつ R^{1A} が1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-5-ピリミジニルであるとき、

R^{5A} はフェニルまたは4-ニトロフェニルではなく、

(vi) X^A が硫黄原子であり、かつ R^{2A} がシアノであり、かつ R^{5A} がフェニルであるとき、

R^{1A} は3-メチルフェニル、4-クロロフェニルまたはフェニルではなく、

(vii) X^A が硫黄原子であり、かつ R^{2A} がシアノであり、かつ R^{5A} が2-ベンゾチアゾリルであるとき、

R^{1A} は3-メチルフェニルではない]で表されるピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(11) (10) 記載のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(12) X^A が $-S(O)_{nA}-$ (式中、 nA は前記と同義である) である(10) または(11) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(13) X^A が $-NR^{9Al}-$ (式中、 R^{9Al} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す) である(10) または(11) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(14) R^{2A} がシアノである(10) ~ (13) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(15) R^{2A} が $CONR^{7A}R^{8A}$ (式中、 R^{7A} 及び R^{8A} はそれぞれ前記と同義である) である(10) ~ (13) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(16) R^{4A} が水素原子である(10) ~ (15) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(17) R^{5A} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である(10) ~ (16) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(18) R^{1A} が置換基を有していてもよいアリールである(10) ~ (17) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

(19) (10) ~ (18) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(20) (10) ~ (18) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(21) (1) ~ (9) のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたは

その薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。

(22) 抗腫瘍剤の製造のための(1)～(9)のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の使用。

(23) (10)～(18)のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。

(24) 抗腫瘍剤の製造のための(10)～(18)のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0010] 本発明により、ピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤等が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル及び低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルが挙げられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

[0012] シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルが挙げられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～10のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等が挙げられる。

[0013] アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリル等が挙げられる。なおアリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分は、例え

ばインダニル、テトラヒドロナフチル等のシクロアルキルと縮合したアリアルであってもよい。

[0014] 脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合またはスピロ縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等が挙げられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフランニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-イル等が挙げられる。

[0015] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフランニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロピリジル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジ

ニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f]ベンゾチアゾリル、ナフト[1,2-d]チアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジル、6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾリル、6,7-ジヒドロ-4H-チオピラノ[4,3-d]チアゾリル、5,7-ジヒドロ-4H-スピロ[ベンゾチアゾール-6,2'-[1,3]ジオキサラン]-イル、5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾリル、チアゾロ[5,4-b]ピリジル、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾリル等が挙げられる。

[0016] 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3~8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等が挙げられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル等が挙げられる。

[0017] 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい含窒素複素環基における置換基(A)としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、置換基を有し

ていてもよいC₁₋₁₀ アルキル、置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルコキシ、置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルコキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₆ アラルキルオキシ、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイルオキシ、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルスルファニル、-NR^XR^Y (式中、R^X及びR^Yは同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイル、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいC₈₋₁₇ アラルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよいアルキルスルホニルを表す)、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイル、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アリールオキシカルボニル、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルカルバモイル及び置換基を有していてもよいジC₁₋₁₀ アルキルカルバモイルからなる群から選ばれる置換基が挙げられる。

- [0018] 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアロイル、置換基を有していてもよいアリールオキシ及び置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基(B)としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3の、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキル、置換基を有していてもよいC₂₋₁₀ アルケニル、置換基を有していてもよいトリフルオロメチル、置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルコキシ、置換基を有していてもよいC₃₋₈ シクロアルコキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイルオキシ、置換基を有し

ていてもよいC₁₋₁₀ アルキルスルファニル、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルスルホニル、 $-D-NR^{X1}R^{Y1}$ (式中、Dは単結合、またはスルホニルを表し、R^{X1}及びR^{Y1}はそれぞれ前記R^X及びR^Yと同義である)、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルカノイル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アロイル、置換基を有していてもよいC₂₋₁₁ アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₅ アリールオキシカルボニル、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ ジアルキルカルバモイル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環オキシからなる群から選ばれる置換基が挙げられる。なお、置換基を有していてもよいアリールは、3位及び4位が、ヒドロキシ、スルファニル、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルコキシ及び置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルキルスルファニルから選ばれる同一または異なる置換基で置換されたフェニルではない。

- [0019] 置換基(A)及び(B)における置換基(C)としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3の、ホルミル、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、C₁₋₁₀ アルキル、トリフルオロメチル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基(該置換基としては、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₁ アルコキシカルボニル、ヒドロキシC₁₋₁₀ アルキレニル、ヒドロキシまたはC₆₋₁₄ アリールが挙げられる)、芳香族複素環基、C₁₋₁₀ アルコキシ、C₃₋₈ シクロアルコキシ、C₆₋₁₄ アリールオキシ、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ、C₂₋₁₁ アルカノイルオキシ、C₇₋₁₅ アロイルオキシ、C₁₋₁₀ アルキルスルファニル、C₁₋₁₀ アルキルスルホニル、C₁₋₁₀ アルキルスルホニルオキシ、 $-NR^{X2}R^{Y2}$ (式中、R^{X2}及びR^{Y2}は同一または異なって、水素原子、C₁₋₁₀ アルキル、ヒドロキシC₁₋₁₀ アルキレニル、ジC₁₋₁₀ アルキルアミノ-C₁₋₁₀ アルキレニル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、脂肪族複素環基、脂肪族複素環カルボニル、芳香族複素環基、C₇₋₁₆ アラルキル、C₂₋₁₁ アルカノイル、C₇₋₁₅ アロイル、C₁₋₁₀ アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₁₋₁₀ アルコキシ-C₂₋₁₁ アルキレニル(該置換基としてはヒドロキシ、またはC₁₋₁₀ アルコキシが挙げられる)、C₂₋₁₁ アルコキシカルボニルまたはC₈₋₁₇ アラルキルオキシカルボニルを表す)、C₂₋₁₁ アルカノイル、C₇₋₁₅ アロイル、C₂₋₁₁ アルコ

キシカルボニル、 C_{7-15} アリールオキシカルボニル、置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルカルバモイル(該置換基としてはヒドロキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノまたは C_{1-10} アルコキシが挙げられる)、置換基を有していてもよいジ C_{1-10} アルキルカルバモイル(該置換基としてはヒドロキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノまたは C_{1-10} アルコキシが挙げられる)、脂肪族複素環カルボニルからなる群から選ばれる置換基が挙げられる。

[0020] ここで示した C_{1-10} アルキルならびに C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルキルアミノ、ジ C_{1-10} アルキルアミノ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{1-10} アルキルスルホニルオキシ、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{2-11} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル及びジ C_{1-10} アルキルカルバモイルの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示で挙げた基が例示される。ジ C_{1-10} アルキルアミノ及びジ C_{1-10} アルキルカルバモイルにおける2つの C_{1-10} アルキルは同一でも異なってもよい。

[0021] C_{2-10} アルケニルとしては、例えば前記低級アルケニルの例示で挙げた基が例示される。

C_{3-8} シクロアルキル及び C_{3-8} シクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示で挙げた基が例示される。

C_{6-14} アリールならびに C_{6-14} アリールオキシ、 C_{7-16} アラルキル、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{8-17} アラルキルオキシカルボニル、 C_{7-15} アロイル、 C_{7-15} アロイルオキシ及び C_{7-15} アリールオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記アリールの例示で挙げた基が例示される。

[0022] C_{7-16} アラルキル、 C_{7-16} アラルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-10} アルキレニル、ジ C_{1-10} アルキルアミノ- C_{1-10} アルキレニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-11} アルキレニル、及び C_{8-17} アラルキルオキシカルボニルのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

[0023] 脂肪族複素環基及び脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環部分ならびに芳香族複素環基及び芳香族複素環オキシの芳香族複素環基部分は、それぞれ例えば

前記脂肪族複素環基ならびに前記芳香族複素環基の例示で挙げた基が例示される。

化合物(I)、(IA)の各基において、

R^1 としては、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい脂肪族複素環基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニルがさらに好ましい。

[0024] R^2 としては、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルまたはシアノが好ましく、シアノがより好ましい。

R^3 及び R^4 としては、それぞれ水素原子、低級アルキルまたは低級アルカノイルが好ましい。

R^5 としては、置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましい。

[0025] Xとしては、 $-NH-$ または硫黄原子が好ましい。

化合物(I)の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。化合物(I)の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩が挙げられる。

[0026] 化合物(I)のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、化合物(I)に変換する化合物である。本発明に適用可能なプロドラッグの合成法は多くの種類が知られ、公知の文献(例えば、医薬品の開発、廣川書店、第7巻、p.163、1990年参照)から適当な方法を選択し、化合物(I)のプロドラッグを合成することが可能である。例えば、化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノを有する場合、

そのアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物;化合物(I)がヒドロキシを有する場合、そのヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物;化合物(I)がカルボキシを有する場合、そのカルボキシがエステル化、アミド化された化合物等が例示される。また、化合物(I)のプロドラッグは、水和物、非水和物及び溶媒和物のいずれであってもよく、化合物(I)と同様に薬学的に許容される酸または塩基と塩を形成していてもよい。

[0027] 本発明の抗腫瘍剤の対象となる癌としては、例えば造血器腫瘍による癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大腸癌、直腸癌、膵癌、肺癌、口頭頸部癌、骨肉腫、メラノーマ、脳腫瘍による癌等が挙げられる。

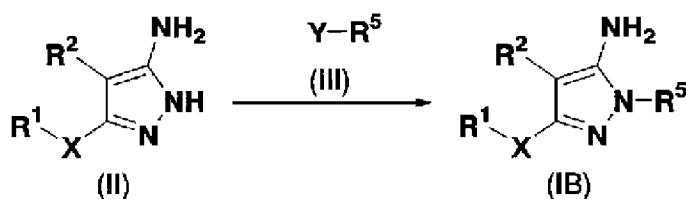
造血器腫瘍は、例えば血球細胞等における腫瘍を指し、これらに基づく病態としては具体的には慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病等の白血病、多発性骨髄腫等の骨髄腫、リンパ腫等が挙げられる。

[0028] 次に化合物(I)の製造法について説明する。

製造法1

化合物(I)のうち、化合物(IB)は例えば以下の工程により製造できる。

[0029] [化4]



[0030] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 及びXはそれぞれ前記と同義であり、Yはハロゲン、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アルカノイルオキシ、アロイルオキシまたは $-N_2^+Ya^-$ (式中、Yaはハロゲン、低級アルコキシ、 BF_4^- 等を表す)を表し、該アルカノイルオキシのアルカノイル部分及び該アロイルオキシのアロイル部分はそれぞれ前記と同義であり、該ハロゲン及び低級アルコキシはそれぞれ前記と同義である]

化合物(IB)は、化合物(II)と1～10当量の化合物(III)とを塩基存在下、溶媒中で

反応させることにより得ることができる。

[0031] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)が挙げられ、好ましくは1～10当量用いられる。

[0032] 溶媒としては、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)、N-メチルピロリドン(NMP)等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

また、本反応は必要に応じて銅触媒の存在下、反応を行うこともできる。銅触媒としては、ヨウ化銅(I)、ヨウ化銅(I)・トリメチルホスフィット錯体、臭化銅(I)、臭化銅(I)・ジメチルスルフィド錯体、臭化銅(I)・トリフェニルホスフィン錯体、臭化銅(II)、塩化銅(I)、塩化銅(II)、フッ化銅(II)、酸化銅(I)、酸化銅(II)、シアン化銅(I)、酢酸銅(I)、酢酸銅(II)等が挙げられ、ヨウ化銅(I)が好ましい。銅触媒は、0.1～10当量、より好ましくは0.1～1当量、さらに好ましくは0.1～0.3当量の使用が好ましい。

[0033] また、銅触媒を用いる際は、同時にリガンドを添加するのが好ましく、リガンドとしては、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、1,10-フェナントロリンが挙げられ、N, N'-ジメチルエチレンジアミンがより好ましい。リガンドは0.1～1当量、より好ましくは0.3～0.5当量の使用が好ましい。

反応は、通常、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分から24時間行われる。

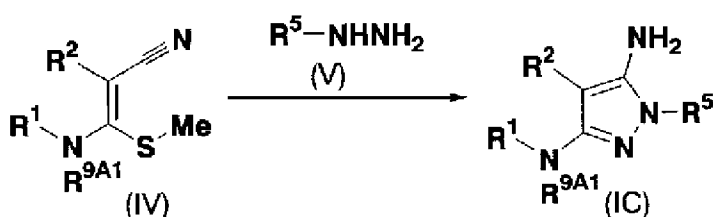
[0034] なお、化合物(II)は公知の方法[例えば、アーカイブス・オブ・ファーマシューティカル・リサーチ(Archives of Pharm. Res)、22(6)巻、p.571-574、1999年；ケミヘ・ベリヒテ(Chem. Ber.)、127(9)巻、p.1729-1733、1994年；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版(Comprehensive Organic Transformations, second edition)、ラロック(R. C. Larock)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1989年)等に記載の方法]に準じて合成することができる。

[0035] 化合物(III)は市販品として、または公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic chem.)、17巻、p.1325-1327、1980年;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法2

化合物(I)のうち、化合物(IC)は例えば以下の工程により製造することもできる。

[0036] [化5]



[0037] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 及び R^{9A1} はそれぞれ前記と同義である)

化合物(IC)は、化合物(IV)と1～10当量の化合物(V)とを無溶媒、または溶媒中で反応させることにより得ることができる。

溶媒としては例えばメタノール、エタノール、*n*-ブタノール等のアルコール等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

[0038] 反応は、通常0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間から24時間行われる。また、溶媒を用いない場合は0～100℃で、5分間から24時間行われる。

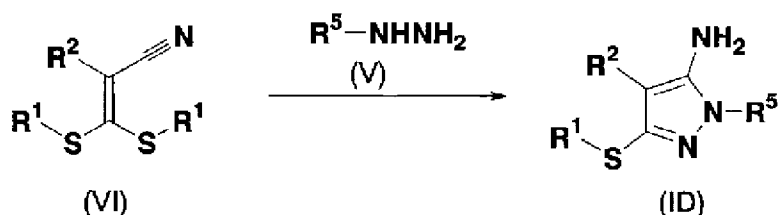
なお、化合物(IV)は公知の方法[例えば、インディアン・ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス(Indian Journal of Pharmaceutical Science)、61(1)巻、p.25-28、1999年;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法]に準じて合成することができる。

[0039] また、化合物(V)は市販品として、または公知の方法(例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法)もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法3

化合物(I)のうち、化合物(ID)は例えば以下の工程により製造することもできる。

[0040] [化6]

[0041] (式中、 R^1 、 R^2 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である)

化合物(VI)は、例えば R^1 がメチル、 R^2 がシアノのものが市販品として得られ、他の R^1 、 R^2 の化合物(VI)は公知の方法で製造することができる。

また、化合物(ID)は、化合物(VI)と1～10当量の化合物(V)とを無溶媒、または溶媒中で反応させることにより得ることができる。

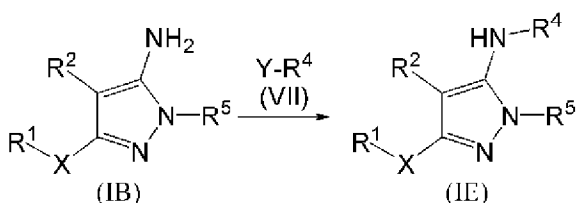
好適な溶媒、温度、反応時間等は製造法2に記載したものに準じる。

[0042] なお、化合物(V)は市販品として、または公知の方法[例えば、ホスホラス・アンド・サルファー(Phosphorous and Sulfur)、21巻、p.307-314、1985年;テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、36(47)巻、p.8641-8644、1995年;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法]もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法4

化合物(I)のうち、5位に置換アミノを有する化合物(IE)は例えば以下の工程により製造することもできる。

[0043] [化7]

[0044] (式中、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^5 はそれぞれ前記と同義である)

化合物(IE)は、製造法1～3にて得られる化合物(IB)と1～10当量の化合物(VII)を塩基存在下、溶媒中で反応させることにより得ることができる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸リチウ

ム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DMAP、DBU、D BN等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

[0045] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、NMP等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

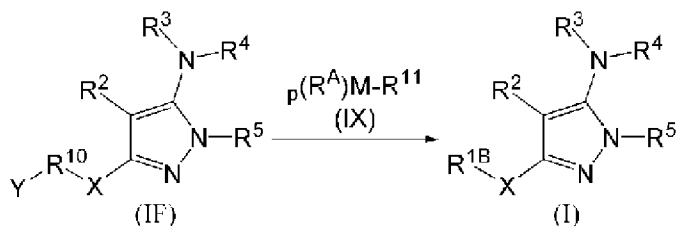
反応は、通常室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分から24時間行われる。

なお、化合物(VII)は市販品として、または公知の方法(例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法)もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

製造法5

化合物(I)は例えば以下の工程により製造することもできる。

[0046] [化8]



[0047] (式中、 $\text{R}^{1\text{B}}$ は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X及びYはそれぞれ前記と同義であり、 R^{10} は置換基を有していてもよいアリレンまたは置換基を有していてもよいヘテロアリレンを表し、 R^{11} は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、Mはスズ原子、ホウ素原子またはケイ素原子を表し、 R^{A} はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アリールまたはアリールオキシを表し、pは0～3の整数を表す。低級アルキル、低級アルケニル、アリール、芳香族複素環基、ハロゲン、低級アルコキシ、アリールオキシはそれぞれ前記と同義である。該置換基を有していてもよい低級アルキル、該置換基を有していてもよい低級アルケニル

、該置換基を有していてもよいアリール及び該置換基を有していてもよい芳香族複素環基の置換基は前記と同義であり、該置換基を有していてもよいアリレンまたは該置換基を有していてもよいヘテロアリレンは、それぞれ前記置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基から水素原子を1つ除いたものと同義である)

化合物(I)は化合物(II)と1～30当量の化合物(IX)とを、触媒存在下、溶媒中で反応させることにより得ることができる。このとき、0.01～30当量の添加物を加え、反応を促進させることもできる。

[0048] 触媒としては、例えば[1,1'-ビス(ジクロロホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム等のパラジウム触媒、塩化ニッケル、ニッケルアセチルアセトナート、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル、臭化ニッケル等のニッケル触媒等が挙げられ、化合物(II)に対して好ましくは0.001～1当量用いられる。

[0049] 反応は通常0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、10分間～24時間行われる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、1,2-ジメトキシエタン、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、酸化銀、ヨウ化銅、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

[0050] なお、化合物(IX)は市販品として、または公知の方法(例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法)もしくはそれらに準じた方法により得ることができる。

化合物(I)における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びXに含まれる官能基の変換は公知の方法

(例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第二版等に記載の方法)でまたはそれらに準じた方法により得ることができる。上記の方法を適宜組み合わせることで実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

[0051] また、本発明の抗腫瘍剤には第1表にあげた化合物も使用される。ただし、本発明に使用される化合物はこれらに限定されることはない。

上記各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

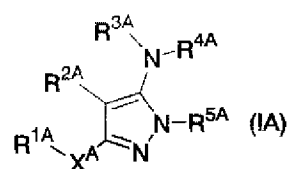
[0052] 化合物(I)の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を使用できる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0053] また、化合物(I)及びその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に使用できる。

本発明によって得られる化合物(I)の具体例を表1-1から表1-22に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。なお表中、Me及びEtはそれぞれメチル及びエチルを表す。

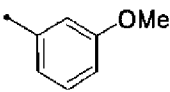
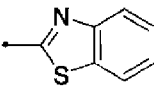
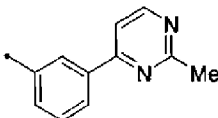
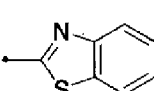
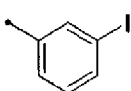
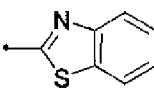
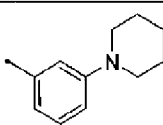
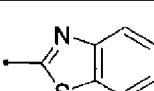
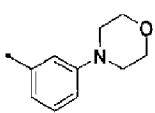
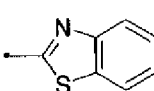
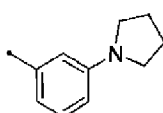
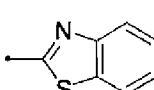
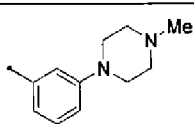
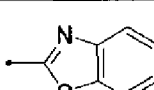
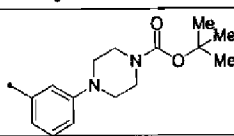
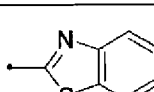
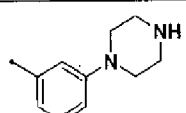
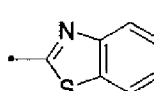
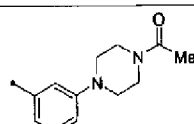
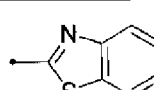
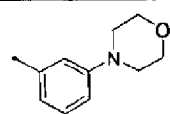
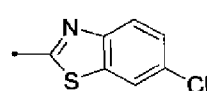
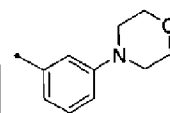
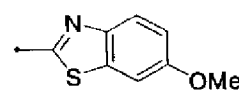
[0054] [表1-1]



第1表

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
1	NH		CN	H	H	
2	NH		CN	H	H	
3	NH		CN	H	H	
4	NH		CN	H	H	
5	NH		CN	H	H	
6	NH		CN	H	H	
7	NH		CN	H	H	
8	NH		CN	H	H	
9	NH		CN	H	H	
10	NH		CN	H	H	

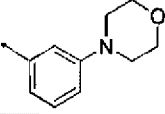
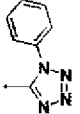
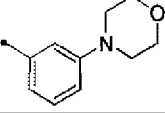
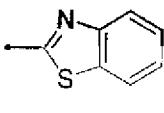
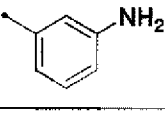
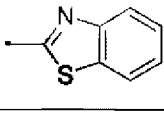
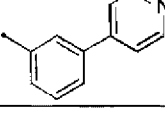
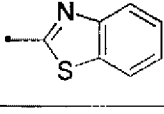
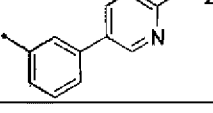
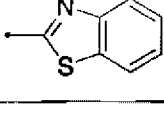
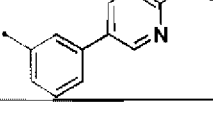
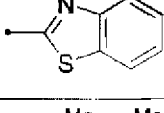
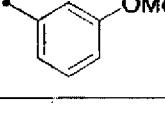
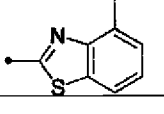
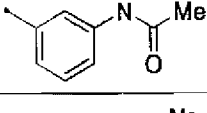
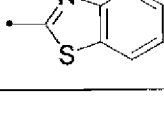
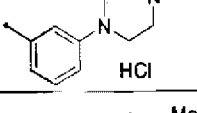
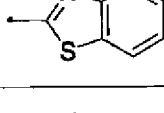
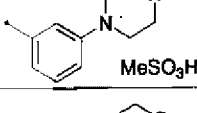
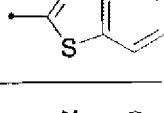
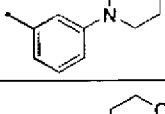
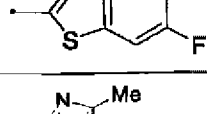
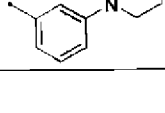
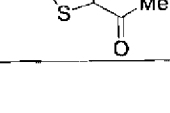
第1表 (続き)

化合物	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
11	NH		CN	H	H	
12	NH		CN	H	H	
13	NH		CN	H	H	
14	NH		CN	H	H	
15	NH		CN	H	H	
16	NH		CN	H	H	
17	NH		CN	H	H	
18	NH		CN	H	H	
19	NH		CN	H	H	
20	NH		CN	H	H	
21	NH		CN	H	H	
22	NH		CN	H	H	

第1表 (続き)

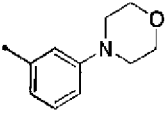
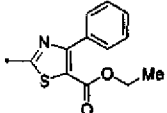
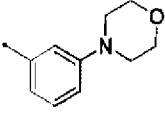
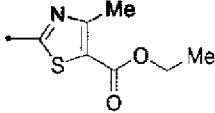
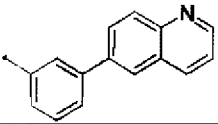
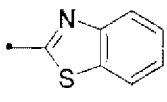
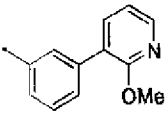
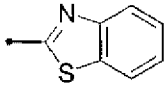
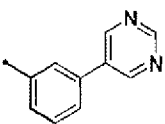
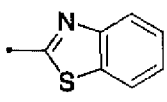
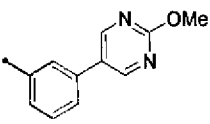
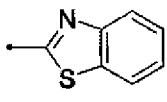
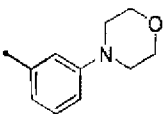
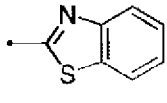
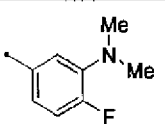
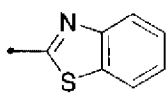
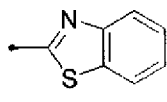
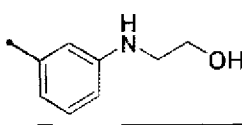
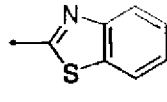
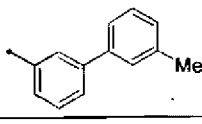
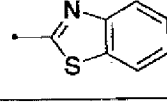
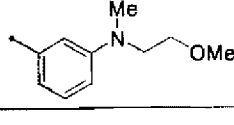
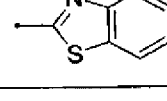
化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
23	NH		CN	H	H	
24	NH		CN	H	H	
25	NH		CN	H	H	
26	NH		CN	H	H	
27	NH		CONH ₂	H	H	
28	NH		CN	H		
29	NH		CN	H	H	
30	NH		CN	H	H	
31	NH		CN	H	H	
32	NH		CN	H	H	
33	NH		CN	H	H	
34	NH		CN	H	H	

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
35	NH		CN	H	H	
36	NH		CONH ₂	H	H	
37	NH		CN	H	H	
38	NH		CN	H	H	
39	NH		CN	H	H	
40	NH		CN	H	H	
41	NH		CN	H	H	
42	NH		CN	H	H	
43	NH	 HCl	CN	H	H	
44	NH	 MeSO ₃ H	CN	H	H	
45	NH		CN	H	H	
46	NH		CN	H	H	

[0058] [表1-5]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
47	NH		CN	H	H	
48	NH		CN	H	H	
49	NH		CN	H	H	
50	NH		CN	H	H	
51	NH		CN	H	H	
52	NH		CN	H	H	
53	NH		CO ₂ Me	H	H	
54	NH		CN	H	H	
55	NH		CN	H	H	
56	NH		CN	H	H	
57	NH		CN	H	H	
58	NH		CN	H	H	

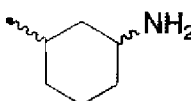
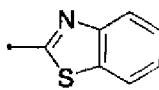
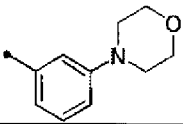
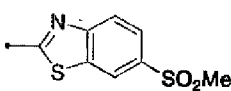
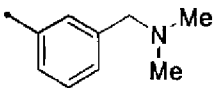
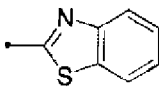
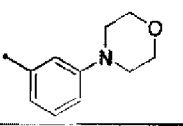
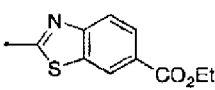
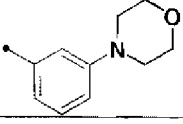
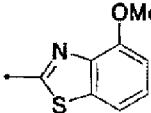
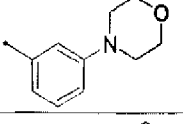
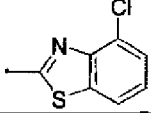
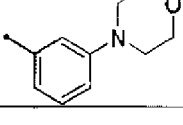
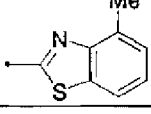
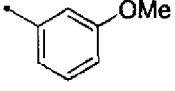
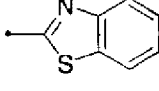
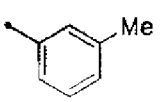
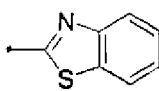
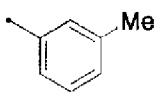
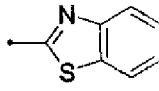
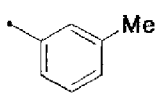
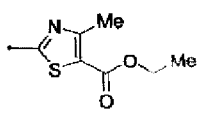
[0059] [表1-6]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
59	NH		CO ₂ H	H	H	
60	NH		CN	H	H	
61	NH		CN	H	H	
62	NH			H	H	
63	NH		CN	H	H	
64	NH		CN	H	H	
65	NH		CN	H	H	
66	NH		CN	H	H	
67	NH		CN	H	H	
68	NH		CN	H	H	
69	NH		CN	H	H	
70	NH		CN	H	H	

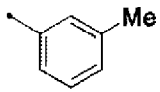
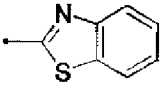
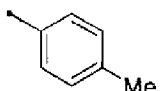
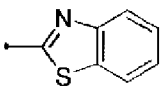
[0060] [表1-7]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
71	NH		CN	H	H	
72	NH		CN	H	H	
73	NH		CN	H	H	
74	NH		CN	H	H	
75	NH		CN	H	H	
76	NH		CN	H	H	
77	NH		CN	H	H	
78	S		CN	H	H	
79	SO		CN	H	H	
80	S		CONH ₂	H	H	
81	S		CN	H	H	

[0061] [表1-8]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
82	S		CN	H	COMe	
83	S		CN	H	H	

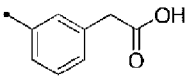
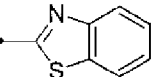
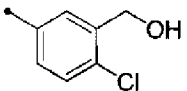
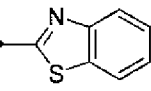
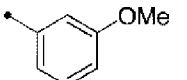
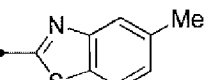
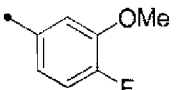
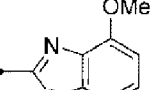
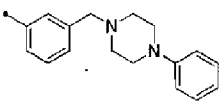
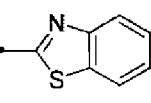
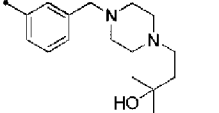
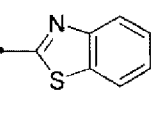
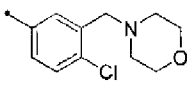
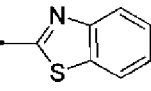
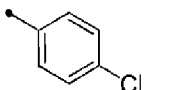
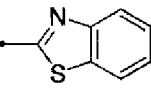
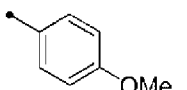
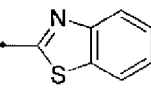
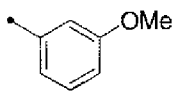
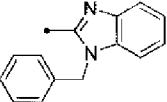
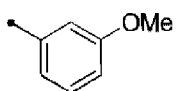
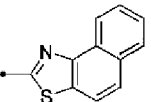
[0062] [表1-9]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
84	S		CN	H	H	
85	NH		CN	H	H	
86	NH		CN	H	H	
87	NH		CN	H	H	
88	NH		CN	H	H	
89	NH		CN	H	H	
90	NH		CN	H	H	
91	NH		CN	H	H	
92	NH		CN	H	H	
93	NH		CN	H	H	
94	NH		CN	H	H	
95	NH		CN	H	H	

[0063] [表1-10]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
96	NH		CN	H	H	
97	NH		CN	H	H	
98	NH		CN	H	H	
99	NH		CN	H	H	
100	NH		CN	H	H	
101	NH		CN	H	H	
102	NH		CN	H	H	
103	NH		CN	H	H	
104	NH		CN	H	H	
105	NH		CN	H	H	
106	NH		CN	H	H	

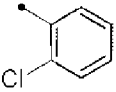
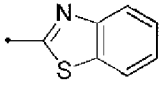
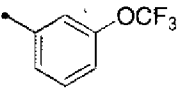
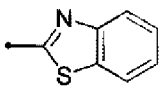
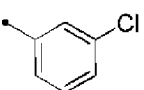
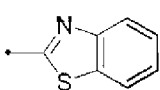
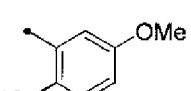
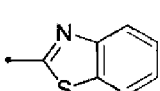
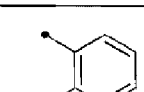
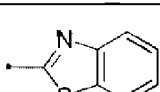
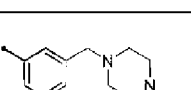
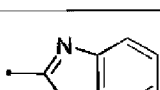
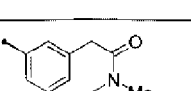
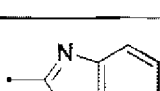
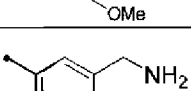
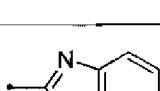
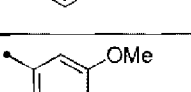
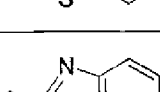
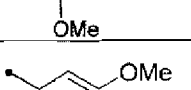
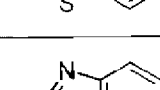
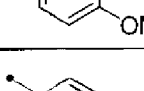
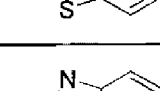
[0064] [表1-11]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
107	NH		CN	H	H	
108	NH		CN	H	H	
109	NH		CN	H	H	
110	NH		CN	H	H	
111	NH		CN	H	H	
112	NH		CN	H	H	
113	NH		CN	H	H	
114	NH		CN	H	H	
115	NH		CN	H	H	
116	NH		CN	H	H	
117	NH		CN	H	H	

[0065] [表1-12]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
118	NH		CN	H	H	
119	NH		CN	H	H	
120	NH		CN	H	H	
121	NH		CN	H	H	
122	NH		CN	H	H	
123	NH		CN	H	H	
124	NH		CN	H	H	
125	NH		CN	H	H	
126	NH		CN	H	H	
127	NH		CN	H	H	
128	NH		CN	H	H	

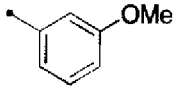
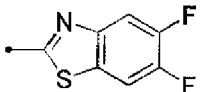
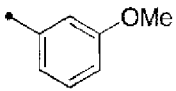
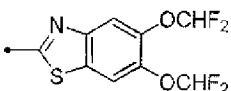
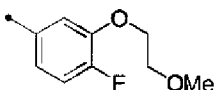
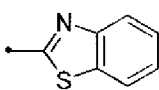
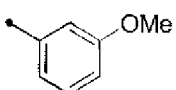
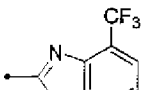
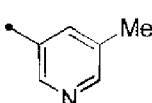
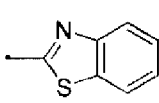
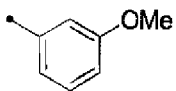
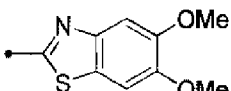
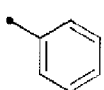
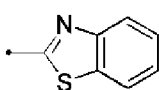
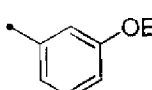
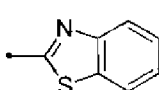
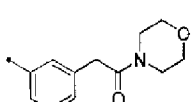
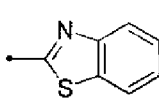
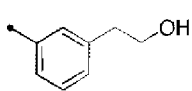
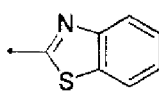
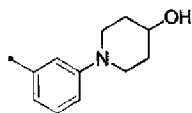
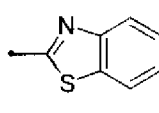
[0066] [表1-13]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
129	NH		CN	H	H	
130	NH		CN	H	H	
131	NH		CN	H	H	
132	NH		CN	H	H	
133	NH		CN	H	H	
134	NH		CN	H	H	
135	NH		CN	H	H	
136	NH		CN	H	H	
137	NH		CN	H	H	
138	NH		CN	H	H	
139	NH		CN	H	H	
140	NH		CN	H	H	

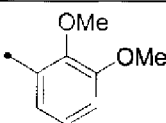
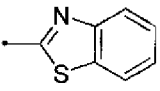
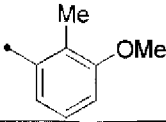
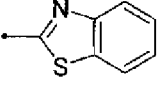
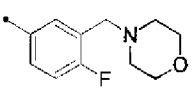
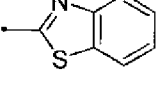
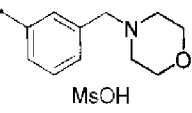
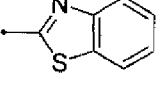
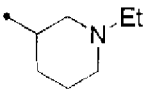
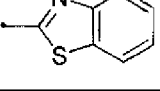
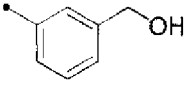
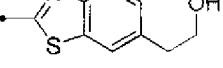
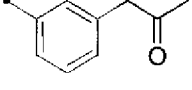
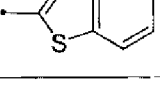
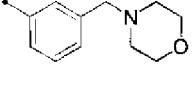
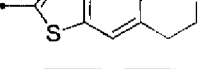
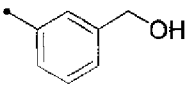
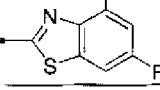
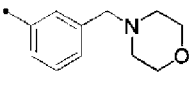
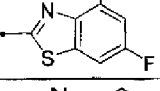
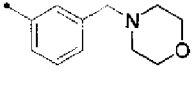
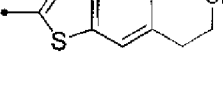
[0067] [表1-14]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
141	NH		CN	H	H	
142	NH		CN	H	H	
143	NH		CN	H	H	
144	NH		CN	H	H	
145	NH		CN	H	H	
146	NH		CN	H	H	
147	NH		CN	H	H	
148	NH		CN	H	H	
149	NH		CN	H	H	
150	NH		CN	H	H	
151	NMe		CN	H	H	

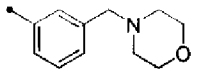
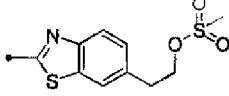
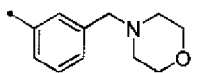
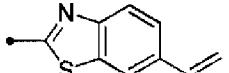
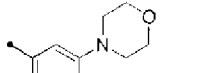
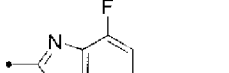
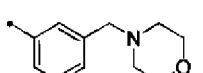
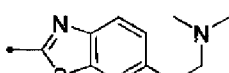
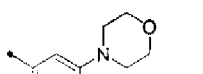
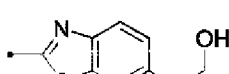
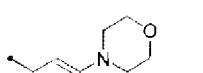
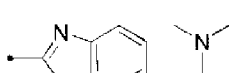
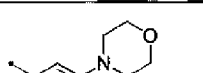
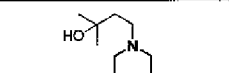
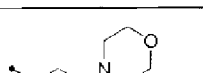
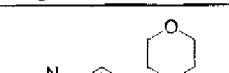
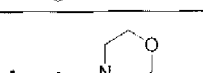
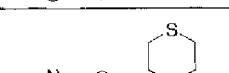
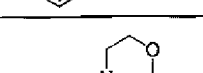
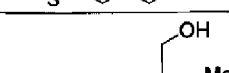
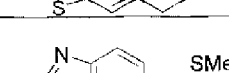
[0068] [表1-15]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
152	NH		CN	H	H	
153	NH		CN	H	H	
154	NH		CN	H	H	
155	NH	 MsOH	CN	H	H	
156	NH		CN	H	H	
157	NH		CN	H	H	
158	NH		CN	H	H	
159	NH		CN	H	H	
160	NH		CN	H	H	
161	NH		CN	H	H	
162	NH		CN	H	H	

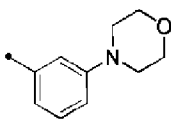
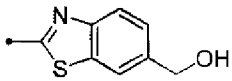
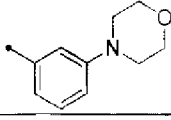
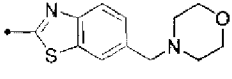
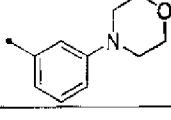
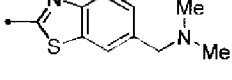
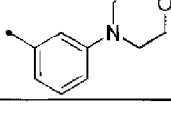
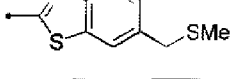
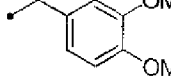
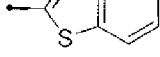
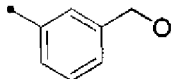
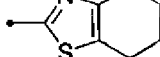
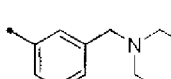
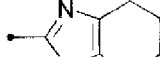
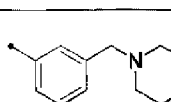
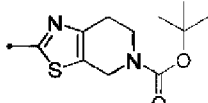
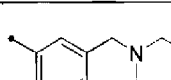
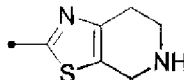
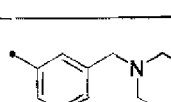
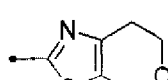
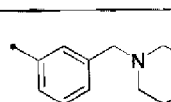
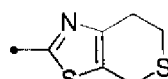
[0069] [表1-16]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
163	NH		CN	H	H	
164	NH		CN	H	H	
165	NH		CN	H	H	
166	NH		CN	H	H	
167	NH		CN	H	H	
168	NH		CN	H	H	
169	NH		CN	H	H	
170	NH		CN	H	H	
171	NH		CN	H	H	
172	NH		CN	H	H	
173	NH		CN	H	H	

[0070] [表1-17]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
174	NH		CN	H	H	
175	NH		CN	H	H	
176	NH		CN	H	H	
177	NH		CN	H	H	
178	NH		CN	H	H	
179	NH		CN	H	H	
180	NH		CN	H	H	
181	NH		CN	H	H	
182	NH		CN	H	H	
183	NH		CN	H	H	
184	NH		CN	H	H	

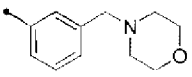
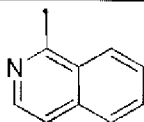
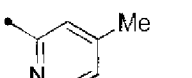
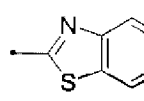
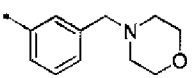
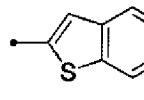
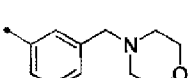
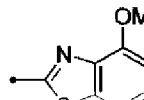
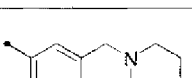
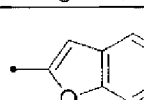
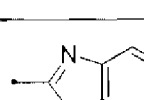
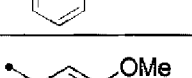
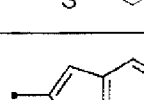
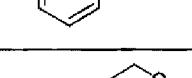
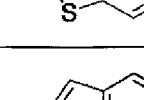
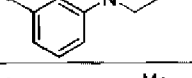
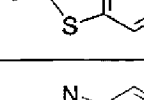
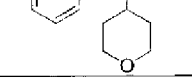
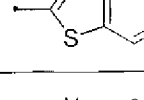
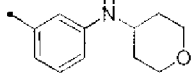
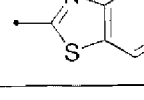
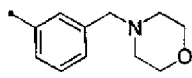
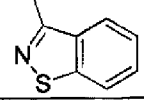
[0071] [表1-18]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{6A}
185	NH		CN	H	H	
186	NH		CN	H	H	
187	NH		CN	H	H	
188	NH		CN	H	H	
189	NH		CN	H	H	
190	NH		CN	H	H	
191	NH		CN	H	H	
192	NH		CN	H	H	
193	NH		CN	H	H	
194	NH		CN	H	H	
195	NH		CN	H	H	

[0072] [表1-19]

第1表 (続き)

196	NH		CN	H	H	
197	NH		CN	H	H	
198	NH		CN	H	H	
199	NH		CN	H	H	
200	NH		CN	H	H	
201	NH		CN	H	H	
202	NH		CN	H	H	
203	NH		CN	H	H	
204	NH		CN	H	H	
205	NH		CN	H	H	
206	NH		CN	H	H	
207	NH		CN	H	H	

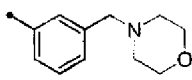
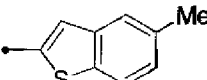
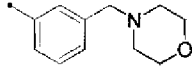
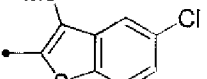
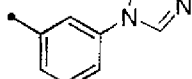
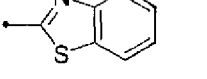
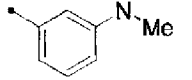
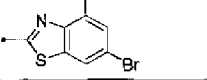
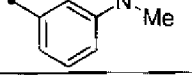
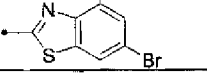
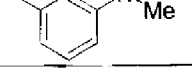
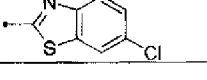
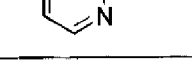
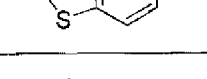
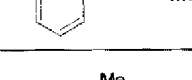
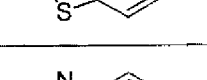
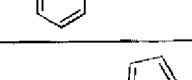
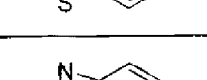
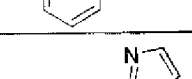
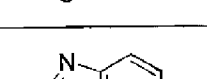
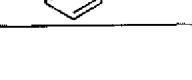
[0073] [表1-20]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
208	NH		CN	H	H	
209	NH		CN	H	H	
210	NH		CN	H	H	
211	NH		CN	H	H	
212	NH		CN	H	H	
213	NH		CN	H	H	
214	NH		CN	H	H	
215	NH		CN	H	H	
216	NH		CN	H	H	
217	NH		CN	H	H	
218	NH		CN	H	H	
219	NH		CN	H	H	

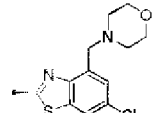
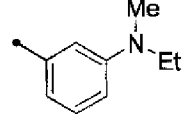
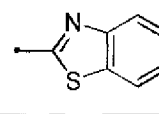
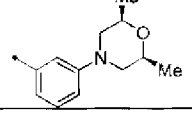
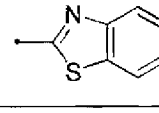
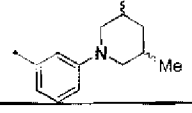
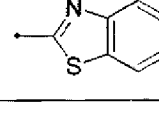
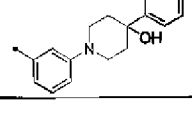
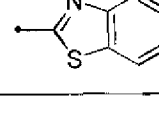
[0074] [表1-21]

第1表 (続き)

化合物	X ^A	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{4A}	R ^{5A}
220	NH		CN	H	H	
221	NH		CN	H	H	
222	NH		CN	H	H	
223	NH		CN	H	H	
224	NH		CN	H	H	
225	NH		CN	H	H	
226	NH		CN	H	H	
227	NH		CN	H	H	
228	NH		CN	H	H	
229	NH		CN	H	H	
230	NH		CN	H	H	

[0075] [表1-22]

第1表 (続き)

231	NH		CN	H	H	
232	NH		CN	H	H	
233	NH		CN	H	H	
234	NH		CN	H	H	
235	NH		CN	H	H	

[0076] 次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1:子宮頸癌細胞に対する細胞増殖阻害試験

子宮頸癌細胞株として、ヒト子宮頸癌細胞株HeLa(ATCC番号:CCL-2)を使用した。細胞の培養には、ウシ胎児血清(インビトロジェン社、カタログ番号10099-141)を10%、Non-Essential Amino Acids Solution 10 mmol/L, liquid(インビトロジェン社、カタログ番号11140-050)を1%、Penicillin-Streptomycin, liquid(インビトロジェン社、カタログ番号15140-122)を1%含むMinimum Essential medium Earle's,liquid(インビトロジェン社、カタログ番号11095-080)を使用した。細胞は37℃、5%炭酸ガス条件下で培養した。

[0077] HeLa細胞(500細胞/ウェル)を96ウェルプレート(ヌンク社、カタログ番号167008)の各ウェルに播種し、一晚培養した。段階的に希釈した試験化合物を加えて、さらに72時間培養した(最終容量100 μ L/ウェル)。各ウェルにCell Proliferation Kit II(XTT)(ロシュ・ダイアグノスティックス社、カタログ番号1465015)のXTT標識混合液を50 μ L加えて、37℃でインキュベートした。150分後に490 nm(対照波長655 nm)での吸光度をプレートリーダー(モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC³⁸⁴)で測定した。溶媒(ジメチルスルホキシド(DMSO))で処理したコントロールウェルの細胞の72時間

での増殖率を100%として、試験化合物で処理したウェルの細胞の増殖率を計算した。
。

[0078] 化合物1～19、21～34、36～40、42、45、47～62、64～66、68～82、84～96、98、99、101～103、106～115、117、120～127、129～140、142～144、146～151、154、155、157～177、179、180、182、184、186、188～190、195、198～205、208、210、213、215、216、218、220、222、225、226、229、230及び232～235はヒト子宮頸癌細胞株HeLa細胞に対し、10 μ mol/Lの濃度において、細胞増殖を30%以上阻害した。

[0079] 以上より、化合物(I)はヒト癌細胞に対して、細胞増殖阻害活性を有することがわかった。即ち、化合物(I)は抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

[0080] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤等)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0081] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口を挙げることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等が挙げられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造できる。

[0082] 非経口投与に適当な、例えば注射剤等は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤または溶剤等を用いて製造できる。

化合物(I)もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度

等により異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01～1000 mg、好ましくは0.05～100 mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人あたり0.001～1000 mg、好ましくは0.01～100 mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0083] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

なお、実施例及び参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)は、270 MHzまたは300 MHzで測定されたものであり、化合物及び測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例 1

[0084] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物1)

(工程1)

[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、m-トルイジン(0.63 g, 5.9 mmol)にエタノール(20 mL)を加え、80 °Cで2.0時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル=4/1でトリチュレーションして2-[(3-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリル(0.97 g, 72%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.07-7.10 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 10.5 (s, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた2-[(3-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリル(0.10 g, 0.44 mmol)にヒドラジーン水和物(0.025 mL, 0.52 mmol)を加え、100 °Cで0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルムでトリチュレーションして5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.09 g, 97%)を得た。

ESIMS m/z : 214 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (s, 3H), 6.23 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.0 (s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(1.4 g, 6.4 mmol)と炭酸カリウム(5.3 g, 38 mmol)をDMF(50 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール(0.86 mL, 6.6 mmol)を加えた。100 °Cにて3.0時間攪拌し、反応混合物に水/メタノール=10/1(50 mL)を加えて粗結晶を得た。さらにジクロロエタン(50 mL)を加えて80 °Cにてリソラリーすることにより化合物1(0.93 g, 42%)を得た。

ESIMS m/z : 347 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3H), 6.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.04 (s, 1H); Anal. Calcd for C₁₈H₁₄N₆S: C, 62.41; H, 4.07; N, 24.26. Found: C, 62.26; H, 3.83; N, 24.10.

実施例 2

[0085] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3,5-ジメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物2)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9 mmol)、3,5-ジメチルアニリン(0.36 g, 2.9 mmol)及びエタノール(10 mL)より2-[(3,5-ジメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.50 g, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 244 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 6.90 (s, 3H), 10.4 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3,5-ジメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.20 g, 0.82 mmol)とヒドラジノー水和物(0.048 mL, 0.99 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3,5-ジメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.09 g, 47%)を得た。

ESIMS m/z: 228 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17 (s, 6H), 6.21 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.29 (s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3,5-ジメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.06 g, 0.26 mmol)と炭酸カリウム(0.26 g, 1.8 mmol)をDMA(1 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール(0.045 mL, 0.35 mmol)を加えた。100 °Cにて0.5時間攪拌し、反応混合物に水(5 mL)を加えて粗結晶を得た。さらにクロロホルム(10 mL)を加えてリスラリーすることにより化合物2(0.095 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z: 361 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 6H), 6.59 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.96 (s, 1H).

実施例 3

[0086] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(ビフェニル-3-イル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物3)

(工程1)

[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9 mmol)、3-アミノビフェニル(0.50 g, 2.9 mmol)にエタノール(10 mL)を加え、80 °Cで12時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣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=4/1~2/1)にて精製し、2-[(ビフェニル-3-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル(0.50 g, 58%)を得た。

ESIMS m/z: 290 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (s, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.36-7.59 (m, 7H), 8.25 (m, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(ビフェニル-3-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル(0.49 g, 1.7 mmol)とヒドラジーン水和物(0.27 mL, 5.6 mmol)より5-アミノ-3-(ビフェニル-3-イル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.33 g, 73%)を得た。

ESIMS m/z: 276 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.30 (s, 2H), 7.06 (m, 1

H), 7.23–7.37 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 3H), 7.58–7.61 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.47 (m, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-3-(ビフェニル-3-イル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.15 g, 0.55 mmol) と炭酸カリウム (0.53 g, 1.8 mmol) をDMA (1 mL) に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール (0.092 mL, 0.71 mmol) を加えた。100 °C にて1.5時間攪拌し、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し、さらにクロロホルム (10 mL) を加えてリソラリーすることにより化合物3 (0.042 g, 19%) を得た。

ESIMS m/z : 409 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 3H), 7.50–7.55 (m, 3H), 7.67–7.73 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 8.09–8.13 (m, 2H), 8.33 (s, 2H), 9.25 (s, 1H).

実施例 4

[0087] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物4)

(工程1)

実施例3の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.50 g, 2.9 mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミン (0.43 g, 2.9 mmol) 及びエタノール (10 mL) より2-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル (0.24 g, 30%) を得た。

ESIMS m/z : 270 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.71–1.74 (m, 4H), 2.51–2.62 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 7.04–7.18 (m, 3H), 10.1 (s, 1H).

(工程2)

実施例3の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル (0.24 g, 0.89 mmol) にヒドラジン-水和物 (0.15 mL, 3.09 mmol) を加え、100 °C で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1)

にて精製し、5-アミノ-4-シアノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.23 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z : 254 (M+H)⁺.

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.11 g, 0.42 mmol)と炭酸カリウム (0.40 g, 2.9 mmol)をDMA (1 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール (0.065 mL, 0.50 mmol)を加えた。100 °Cにて5時間攪拌し、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製することにより化合物4 (0.005 g, 3%)を得た。

ESIMS m/z : 387 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.72-1.74 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H).

実施例 5

[0088] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-エチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物5)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.50 g, 2.9 mmol)、3-エチルアニリン (0.36 g, 2.9 mmol) 及びエタノール (10 mL)より2-[(3-エチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.50 g, 70%)を得た。

ESIMS m/z : 244 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10-7.12 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 10.5 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3-エチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.50 g, 2.05 mmol)とヒドラジーン-水和物 (0.33 mL

, 6.8 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-エチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.28 g, 60%)を得た。

ESIMS m/z: 228 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.51 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 6.62 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-エチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.08 g, 0.35 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.05 mL, 0.39 mmol)、炭酸カリウム(0.34 g, 2.5 mmol)及びDMA(1 mL)より化合物5(0.05 g, 39%)を得た。

ESIMS m/z: 361 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.05 (s, 1H).

実施例 6

[0089] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3,4-ジメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物6)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9 mmol)、3,4-ジメチルアニリン(0.36 g, 2.9 mmol)及びエタノール(10 mL)より2-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.57 g, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 244 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.00 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 10.4 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.56 g, 2.32 mmol)とヒドラジノー水和物(0.37 mL, 7.6 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3,4-ジメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール

(0.39 g, 74%)を得た。

ESIMS m/z : 228 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

(工程3)

実施例2の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3,4-ジメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.08 g, 0.35 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.05 mL, 0.39 mmol)、炭酸カリウム (0.34 g, 2.5 mmol) 及びDMA (1 mL) より化合物6 (0.005 g, 4%)を得た。

ESIMS m/z : 361 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.92 (s, 1H).

実施例 7

[0090] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物7)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.50 g, 2.9 mmol)、N,N-ジメチル-1,3-フェニレンジアミン二塩酸塩 (0.61 g, 2.9 mmol)、トリエチルアミン (0.8 mL, 5.9 mmol) 及びエタノール (10 mL) より粗2-[(3-ジメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.96 g)を得た。

ESIMS m/z : 259 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.54 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 6.56-6.62 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 10.4 (m, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた粗2-[(3-ジメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.96 g) とヒドラジーン水和物 (0.47 mL, 9.7 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.56 g, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 243 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.84 (s, 6H), 6.18-6.21 (m, 3H), 6.84-6.99 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).

(工程3)

実施例2の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[(3-ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.20 g, 0.82 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.09 mL, 0.90 mmol)、炭酸カリウム (0.79 g, 5.7 mmol) 及びDMA (8 mL) より化合物7 (0.05 g, 15%) を得た。

ESIMS m/z : 376 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.94 (s, 6H), 6.33 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.95–7.11 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.90 (s, 1H).

実施例 8

[0091] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5,6-ジメチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物8)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、*m*-アニシジン (5.0 g, 41 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (6.9 g, 41 mmol) 及びエタノール (80 mL) より2-[メチルスルファニル-(3-メトキシフェニル)アミノメチレン]マロノニトリル (8.9 g, 86%) を得た。

ESIMS m/z : 246 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.52 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.82–6.88 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 10.53 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[メチルスルファニル-(3-メトキシフェニル)アミノメチレン]マロノニトリル (8.9 g, 36 mmol)、ヒドラジーン水和物 (2.1 mL, 44 mmol) 及びエタノール (0.10 L) より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (6.0 g, 72%) を得た。

ESIMS m/z : 230 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.69 (s, 3H), 6.25 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

(工程3)

実施例1の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.1 g, 0.44 mmol)、2-ブロモ-5,6-ジメチルベンゾチアゾール

ル(0.13 g, 0.52 mmol)、炭酸カリウム(0.30 g, 2.2 mmol)及びDMF(3 mL)より化合物8(0.038 g, 22%)を得た。

ESIMS m/z: 391 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 6.50 (m, 1H), 7.14–7.19 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 9.09 (s, 1H).

実施例 9

[0092] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物9)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9 mmol)、3-アミノフェノール(0.32 g, 2.9 mmol)及びエタノール(10 mL)より2-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.49 g, 72%)を得た。

ESIMS m/z: 259 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.52 (s, 3H), 6.63–6.73 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.5 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.30 g)とヒドラジーン水和物(0.20 mL, 9.7 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.24 g, 85%)を得た。

ESIMS m/z: 243 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.16–6.23 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 6.89–6.95 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.48 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.06 mL, 0.48 mmol)、炭酸カリウム(0.47 g, 3.4 mmol)及びDMA(1 mL)より化合物9(0.005 g, 3%)を得た。

ESIMS m/z: 347 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H)

, 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

実施例 10

[0093] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(ベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物10)

実施例4の工程3に準じ、実施例9の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.13 g, 0.60 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.09 mL, 0.69 mmol)、炭酸カリウム(0.58 g, 4.2 mmol)及びDMA(1 mL)より化合物10(0.012 g, 4%)を得た。

ESIMS m/z: 482 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.99 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 3H), 7.98 (m, 1H), 8.31 (s, 2H), 9.46 (s, 1H).

実施例 11

[0094] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物11)

化合物9(34 mg, 0.098 mmol)をDMF(1 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(15 mg, 0.11 mmol)と硫酸ジメチル(0.01 mL, 0.11 mmol)を加え、5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95/1)にて精製し、化合物11(0.004 g, 11%)を得た。

ESIMS m/z: 377 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 12

[0095] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物12)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9

mmol)、3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミン(0.54 g, 2.9 mmol)及びエタノール(10 mL)より2-[[3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリル(0.57 g, 63%)を得た。

ESIMS m/z: 306 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.59 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.7 (s, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた2-[[3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリル(0.56 g, 1.8 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解させ、ヒドラジーン-水和物(0.29 mL, 6.0 mmol)を加えて80 °Cで0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、クロロホルムでトリチュレーションして5-アミノ-4-シアノ-3-[(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.36 g, 66%)を得た。

ESIMS m/z: 292 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.68 (s, 3H), 6.29 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.1 (s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.20 g, 0.69 mmol)と炭酸カリウム(0.57 g, 4.1 mmol)をDMF(5 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール(0.098 mL, 0.76 mmol)を加えた。100 °Cにて3時間攪拌し、反応混合物に水(5 mL)を加えて粗結晶を得た。さらにクロロホルム(10 mL)を加えてリソラリーすることにより化合物12(0.17 g, 59%)を得た。

ESIMS m/z: 425 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.75 (s, 3H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.80 (m, 1H), 9.43 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₂H₁₆N₈S•0.1H₂O: C, 61.99; H, 3.83; N, 26.29. Found: C, 61.77; H, 3.52; N, 26.13.

実施例 13

[0096] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-ヨードフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物13)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9 mmol)、3-ヨードアニリン(0.35 mL, 2.9 mmol)及びエタノール(10 mL)より2-[(3-ヨードフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.64 g, 64%)を得た。

ESIMS m/z : 340 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (s, 3H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).

(工程2)

実施例12の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3-ヨードフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.64 g, 1.9 mmol)、ヒドラジーン水和物(0.30 mL, 6.2 mmol)及びエタノール(10 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヨードフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.24 g, 85%)を得た。

ESIMS m/z : 243 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.33 (s, 2H), 6.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

(工程3)

実施例12の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヨードフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.35 g, 1.1 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.12 mL, 1.2 mmol)、炭酸カリウム(0.60 g, 4.3 mmol)及びDMF(10 mL)より化合物13(0.05 g, 39%)を得た。

ESIMS m/z : 457 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 9.28 (s, 1H).

実施例 14

[0097] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物14)

(工程1)

3-フルオロニトロベンゼン (3.1 g, 22 mmol) を DMSO (35 mL) に溶解させ、ピペリジン (12.1 mL, 85 mmol) を加えた。100 °C にて 7 時間攪拌し、水 (40 mL) を加えた後、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1) にて精製することにより 1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン (4.45 g, 97%) を得た。

ESIMS m/z : 207 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.57–1.75 (m, 6H), 3.26 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.70 (m, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた 1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン (4.4 g, 21 mmol) をメタノール (114 mL) に溶解させ、ギ酸アンモニウム (6.8 g, 118 mmol) と 10% パラジウム-炭素 (0.440 g) を加えた。加熱還流下 3 時間攪拌し、反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮した。残渣に水 (50 mL) を加えた後、酢酸エチル (0.200 L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) にて精製することにより 3-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミン (3.6 g, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 177 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.55–1.76 (m, 8H), 3.12 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 6.18 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 7.02 (m, 1H).

(工程3)

実施例1の工程1に準じ、工程2にて得られた 3-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミン (3.6 g, 20 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (3.4 g, 20 mmol) 及びエタノール (40 mL) より 2-[メチルスルファニル-[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]アミノメチレン]マロノニトリル (5.2 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 299 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.53–1.64 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 6.64 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 10.43 (s, 1H).

(工程4)

実施例12の工程2に準じ、工程3にて得られた 2-[メチルスルファニル-[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]アミノメチレン]マロノニトリル (5.2 g, 17 mmol)、ヒドラジーン-水和物 (2.9 mL, 60 mmol) 及びエタノール (50 mL) より 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ピペリジン

-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(4.1 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z: 283 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52-1.60 (m, 6H), 3.07 (m, 4H), 6.24 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.1 (s, 1H).

(工程5)

工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(2.0 g, 7.1 mmol)と炭酸カリウム(3.9 g, 28 mmol)をDMF(10 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール(1.0 mL, 7.8 mmol)を加えた。100 °Cにて3時間攪拌し、反応混合物に水(10 mL)を加えて粗結晶を得た。得られた粗結晶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=3/1)にて精製し、さらにジクロロエタン(20 mL)を加えて80 °Cにてリソラリーすることにより化合物14(0.81 g, 28%)を得た。ESIMS m/z: 416 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.57-1.66 (m, 6H), 3.18-3.21 (m, 4H), 6.50 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.92 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₂H₂₁N₇S: C, 63.59; H, 5.09; N, 23.60. Found: C, 63.84; H, 4.82; N, 23.51.

実施例 15

[0098] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物15)

(工程1)

実施例14の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(3.1 g, 22 mmol)、モルホリン(11 mL, 122 mmol)及びDMSO(35 mL)より1-(3-ニトロフェニル)モルホリン(4.1 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z: 209 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.24 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.63 (m, 2H).

(工程2)

実施例14の工程2に準じ、工程1にて得られた1-(3-ニトロフェニル)モルホリン(4.1 g, 20 mmol)、ギ酸アンモニウム(6.2 g, 98 mmol)、10%パラジウム-炭素(410 mg)及

びメタノール (80 mL) より3-(モルホリン-4-イル)フェニルアミン (3.2 g, 92%)を得た。

ESIMS m/z: 179 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.04-6.14 (m, 3H), 6.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

(工程3)

実施例1の工程1に準じ、工程2にて得られた3-(モルホリン-4-イル)フェニルアミン (3.1 g, 18 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (3.0 g, 18 mmol) 及びエタノール (40 mL) より2-{メチルスルファニル-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノメチレン}マロノニトリル (4.4 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z: 301 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (m, 7H), 3.33 (m, 4H), 7.00-7.07 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.5 (s, 1H).

(工程4)

実施例12の工程2に準じ、工程3にて得られた2-{メチルスルファニル-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノメチレン}マロノニトリル (4.3 g, 14 mmol)、ヒドラジーン水和物 (2.4 mL, 50 mmol) 及びエタノール (70 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (4.1 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z: 285 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.03 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.26 (s, 2H), 6.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.13 (s, 1H).

(工程5)

実施例1の工程3に準じ、工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (1.5 g, 5.3 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.82 mL, 6.3 mmol)、炭酸カリウム (4.4 g, 32 mmol) 及びDMF (30 mL) より化合物15 (0.96 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z: 418 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.55 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.98 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₁H₁₉N₇OS: C, 60.42; H, 4.59; N, 23.49. Found: C, 60.30; H, 4.33; N, 23.31.

実施例 16

[0099] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)フェニル]
アミノ-1H-ピラゾール(化合物16)

(工程1)

実施例14の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(3.1 g, 22 mmol)、ピロリジン(8.7 g, 122 mmol)及びDMSO(35 mL)より1-(3-ニトロフェニル)ピロリジン(3.6 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z: 193 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.96-2.01 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H).

(工程2)

実施例14の工程2に準じ、工程1にて得られた1-(3-ニトロフェニル)ピロリジン(3.5 g, 18 mmol)、ギ酸アンモニウム(5.7 g, 91 mmol)、10%パラジウム-炭素(350 mg)及びメタノール(70 mL)より3-(ピロリジン-1-イル)フェニルアミン(2.2 g, 75%)を得た。

ESIMS m/z: 163 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 3.14 (m, 4H), 5.76 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 6.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

(工程3)

実施例1の工程1に準じ、工程2にて得られた3-(ピロリジン-1-イル)フェニルアミン(2.2 g, 14 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(2.3 g, 14 mmol)及びエタノール(70 mL)より2-{メチルスルファニル-[3-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノメチレン}マロノニトリル(2.6 g, 67%)を得た。

ESIMS m/z: 285 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.93-1.98 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 6.40-6.44 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H).

(工程4)

実施例12の工程2に準じ、工程3にて得られた2-{メチルスルファニル-[3-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノメチレン}マロノニトリル(2.6 g, 9.1 mmol)、ヒドラジーン-水和物(1.5 mL, 32 mmol)及びエタノール(50 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(2.5 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z: 269 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.17 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 6.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.67–6.72 (m, 2H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H).

(工程5)

実施例3の工程3に準じ、工程4にて得られた5-アミノ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (1.0 g, 3.5 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (1.1 mL, 8.4 mmol)、炭酸カリウム (1.9 g, 14 mmol) 及びDMF (18 mL) より化合物16 (0.059 g, 4%) を得た。

ESIMS m/z: 402 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.99 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 6.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02–7.08 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.87 (s, 1H).

実施例 17

[0100] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物17)

(工程1)

実施例14の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン (3.1 g, 22 mmol)、N-メチルピペラジン (12.2 g, 122 mmol) 及びDMSO (35 mL) より1-メチル-4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン (4.6 g, 93%) を得た。

ESIMS m/z: 222 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.30 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 7.18 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.2 Hz, 1H).

(工程2)

実施例14の工程2に準じ、工程1にて得られた1-メチル-4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン (4.6 g, 22 mmol)、ギ酸アンモニウム (6.8 g, 108 mmol)、10%パラジウム-炭素 (450 mg) 及びメタノール (80 mL) より3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミン (3.0 g, 72%) を得た。

ESIMS m/z: 192 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 2.56 (m, 4H),

3.19 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 6.20–6.28 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 7.05 (m, 1H).

(工程3)

実施例1の工程1に準じ、工程2にて得られた3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミン (3.0 g, 16 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (2.7 g, 16 mmol) 及びエタノール (70 mL) より2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリル (4.0 g, 82%)を得た。

ESIMS m/z: 314 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69–6.75 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

(工程4)

実施例12の工程2に準じ、工程3にて得られた2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリル (4.0 g, 13 mmol)、ヒドラジーン一水和物 (2.1 mL, 44 mmol) 及びエタノール (60 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (3.6 g, 96%)を得た。

ESIMS m/z: 298 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.21 (s, 3H), 2.43 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.07 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.24 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).

(工程5)

実施例1の工程3に準じ、工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (1.5 g, 5.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.78 mL, 6.0 mmol)、炭酸カリウム (4.2 g, 30 mmol) 及びDMF (30 mL) より化合物17 (0.75 g, 34%)を得た。

ESIMS m/z: 431 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.24 (s, 3H), 2.50 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.54 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.95 (s, 1H); Anal. Calcd for C₁₈H₁₄N₆S•0.9H₂O: C, 59.63; H, 5.32; N, 25.29. Found: C, 59.48; H, 5.15; N, 25.02.

実施例 18

[0101] 4-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]フェニル}ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(化合物18)

(工程1)

実施例14の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(1.5 g, 10 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン(2.7 g, 14 mmol)及びDMSO(50 mL)より4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.7 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z: 308 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H).

(工程2)

実施例14の工程2に準じ、工程1にて得られた4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.7 g, 5.5 mmol)、ギ酸アンモニウム(1.7 g, 27 mmol)、10%パラジウム-炭素(170 mg)及びメタノール(30 mL)より4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.7 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z: 278 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.62 (s, 2H), 6.22-6.26 (m, 2H), 6.35 (m, 1H), 7.04 (m, 1H).

(工程3)

実施例1の工程1に準じ、工程2にて得られた4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.7 g, 5.5 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.94 g, 5.5 mmol)及びエタノール(30 mL)より4-[3-(2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.9 g, 85%)を得た。

ESIMS m/z: 400 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.13 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.45 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 10.3 (s, 1H).

(工程4)

実施例12の工程2に準じ、工程3にて得られた4-[3-(2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 4.5 mmol)、ヒドラジン-水合物 (0.76 mL, 16 mmol) 及びエタノール (30 mL) より4-[3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.6 g, 91%) を得た。

ESIMS m/z: 384 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (s, 9H), 3.03 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 6.27 (s, 2H), 6.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

(工程5)

実施例1の工程3に準じ、工程4にて得られた4-[3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.22 g, 0.57 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.09 mL, 0.69 mmol)、炭酸カリウム (0.48 g, 3.4 mmol) 及びDMF (5 mL) より化合物18 (0.13 g, 42%) を得た。

ESIMS m/z: 517 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.43 (s, 9H), 3.14 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 6.56 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.96 (s, 1H).

実施例 19

[0102] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物19)

化合物18 (100 mg, 0.19 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に懸濁させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にジクロロエタン (10 mL) を加えてリソラリーすることにより化合物19 (0.015 g, 19%) を得た。

ESIMS m/z: 417 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 6.57 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.00 (s, 1H).

実施例 20

[0103] 3-[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物20)

化合物19 (78 mg, 0.19 mmol) をジクロロメタン (1 mL) とピリジン (0.075 mL) に懸濁させ、無水酢酸 (0.035 mL) を加えた。室温にて12時間攪拌し、反応混合物にヘキサン/酢酸エチル=4/1 (3.0 mL) を加えてリソラリーすることにより化合物20 (0.077 g, 90 %) を得た。

ESIMS m/z : 459 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 6.57 (m, 1H), 7.11–7.19 (m, 2H), 7.36–7.41 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

実施例 21

[0104] 5-アミノ-1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物21)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.35 mmol)、2,6-ジクロロベンゾチアゾール (0.11 g, 0.53 mmol)、炭酸カリウム (0.29 g, 2.1 mmol) 及びDMF (5 mL) より化合物21 (0.053 g, 33%) を得た。

ESIMS m/z : 452 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.14 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.56 (m, 1H), 7.12–7.14 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.00 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₁H₁₈N₇OS: C, 55.81; H, 4.01; N, 21.69. Found: C, 55.81; H, 3.62; N, 21.60.

実施例 22

[0105] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物22)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.35 mmol)、2-クロロ-6-

メトキシベンゾチアゾール(0.11 g, 0.53 mmol)、炭酸カリウム(0.29 g, 2.1 mmol)及びDMF(5 mL)より化合物22(0.0098 g, 6%)を得た。

ESIMS m/z: 448 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.15 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09–7.13 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.95 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₂H₂₁N₇O₂S: C, 58.81; H, 4.76; N, 21.82. Found: C, 58.45; H, 4.47; N, 21.48.

実施例 23

[0106] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-イソプロポキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物23)

(工程1)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、3-イソプロポキシアニリン(0.89 g, 5.9 mmol)より、2-[(3-イソプロポキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.1 g, 70%)を得た。

ESIMS m/z: 274 (M+H)⁺

(工程2)

実施例1の工程2に準じて、工程1で得られた2-[(3-イソプロポキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.0 g, 3.7 mmol)及びヒドラジーン水和物(0.59 mL, 12 mmol)より、5-アミノ-4-シアノ-3-(3-イソプロポキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(750 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 258 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程3に準じて、工程2で得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-イソプロポキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.770 g, 3.0 mmol)、炭酸カリウム(1.6 g, 12 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(0.34 mL, 2.6 mmol)より化合物23(0.40 g, 34%)を得た。

ESIMS m/z: 391 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.23 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.87

(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.09 (br s, 2 H), 9.01 (s, 1H).

実施例 24

[0107] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-フェノキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物24)

(工程1)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.80 g, 4.7 mmol)、3-フェノキシアニリン(0.87 mg, 4.7 mmol)より、2-[(3-フェノキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.95 g, 66%)を得た。

ESIMS m/z: 308 (M+H)⁺

(工程2)

実施例1の工程2に準じて、工程1にて得られた2-[(3-フェノキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.95 g, 3.1 mmol)及びヒドラジーン水和物(0.50 mL, 10 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-フェノキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.73 g, 81%)を得た。

ESIMS m/z: 292 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程3に準じて、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-フェノキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.64 g, 2.2 mmol)、炭酸カリウム(1.2 g, 8.7 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(0.25 mL, 1.9 mmol)より、化合物24(0.48 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z: 425 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18-7.25 (m, 2H), 7.27 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.45-7.91 (m, 4H), 7.94 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.00 (br s, 2H), 870 (br s, 1H).

実施例 25

[0108] 5-アミノ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物25)

(工程1)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.50 g, 2.9 mmol)及び3,4-メチレンジオキシアニリン(0.40 g, 2.9 mmol)より、2-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル(0.79 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z: 260 (M+H)⁺

(工程2)

実施例1の工程2に準じて、工程1にて得られた2-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル(0.79 g, 3.0 mmol)及びヒドラジーン-水和物(0.49 mL, 10 mmol)より5-アミノ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.65 g, 88%)を得た。

ESIMS m/z: 244 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程3に準じて、工程2にて得られた5-アミノ-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.62 g, 2.6 mmol)及び炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(0.29 mL, 2.2 mmol)より、化合物25(0.58 g, 60%)を得た。

ESIMS m/z: 377 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 5.68 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.70 (br s, 1H).

実施例 26

[0109] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物26)

(工程1)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)及び4-クロロ-3-メトキシアニリン(0.93 g, 5.9 mmol)より、2-[(4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.71 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z: 280 (M+H)⁺

(工程2)

実施例1の工程2に準じて、工程1にて得られた2-[(4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.70 g, 2.5 mmol)及びヒドラジーン-水和物(0.40 mL, 8.3 mmol)より5-アミノ-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.55 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z: 264 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程3に準じて、工程2にて得られた5-アミノ-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.55 g, 2.1 mmol)、炭酸カリウム(1.2 g, 8.4 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(0.24 mL, 2.3 mmol)より、化合物26(0.32 g, 39%)を得た。

ESIMS m/z: 398 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 7.22 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.33 (br s, 2H), 9.32 (s, 1H)

実施例 27

[0110] 3-(3-アセトアミノフェニル)アミノ-5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-カルバモイル-1H-ピラゾール(化合物27)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(5.0 g, 29 mmol)、3-アミノアセトアニリド(4.4 g, 29 mmol)及びエタノール(80 mL)よりN-{3-[2,2-ジシアノ-1-(メチルスルファニル)ビニルアミノ]フェニル}アセトアミド(6.4 g, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 273 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.96 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られたN-{3-[2,2-ジシアノ-1-(メチルスルファ

ニル)ビニルアミノ]フェニル}アセトアミド(6.2 g, 23 mmol)及びヒドラジニー水和物(3.8 mL, 78 mmol)よりN-[3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)フェニル]アセトアミド(5.8 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z: 257 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01 (s, 3H), 6.22 (s, 1 H), 7.01-7.07 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 9.75 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られたN-[3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノフェニル]アセトアミド(1.0 g, 3.9 mmol)と炭酸カリウム(2.7 g, 20 mmol)をDMF(10 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール(0.53 mL, 4.1 mmol)を加えた。80 °Cにて3時間攪拌し、反応混合物に水(5 mL)を加えて粗結晶を得た。さらに2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3 mL)とDMF(10 mL)を加えて100 °Cで5時間攪拌後、反応混合物に水(5 mL)を加えて粗結晶を得た。さらにメタノールを加えて60 °Cでリストラリーすることにより化合物27(0.30 g, 19%)を得た。

ESIMS m/z: 408 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

実施例 28

[0111] 1-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-(ベンゾオキサゾール-2-イル)アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物28)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.35 mmol)、2-クロロベンゾオキサゾール(0.06 mL, 0.53 mmol)、炭酸カリウム(0.29 g, 2.1 mmol)及びDMF(2 mL)より化合物28(0.05 g, 22%)を得た。

ESIMS m/z: 519 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.16 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 6.60 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H), 7.76-7.81 (m, 3H), 8.63 (m, 1H), 8.83 (m, 2H)

).

実施例 29

[0112] 5-アミノ-1-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物29)

実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.35 mmol)と炭酸カリウム(0.29 g, 2.1 mmol)をDMF(5 mL)に懸濁させ、2-クロロベンゾオキサゾール(0.06 mL, 0.53 mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌し、反応混合物に水(10 mL)を加えて粗結晶を得た。さらにアセトン(10 mL)を加えて加熱還流下リスラリーすることにより化合物29(0.05 g, 35%)を得た。

ESIMS m/z : 402 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.12 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.89 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₁H₁₉N₇O₂•0.3H₂O•0.1acetone: C, 62.00; H, 4.93; N, 23.76. Found: C, 61.78; H, 4.59; N, 23.41.

実施例 30

[0113] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピリジン-3-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物30)

(工程1)

化合物13(0.616 g, 1.34 mmol)のアセトニトリル(10 mL)溶液に二炭酸ジtert-ブチル(0.88 g, 4.0 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.16 g, 1.3 mmol)を加えて室温で1.0時間攪拌した。1.0 mol/L塩酸及び水を反応混合物に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.71 g, 81%)を得た。

ESIMS m/z : 659 ($M+H$)⁺

(工程2)

工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.050 g, 0.076 mmol)、3-ピリジンボロン酸 (0.011 g, 0.092 mmol)、炭酸カリウム (0.053 g, 0.38 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.006 g, 0.008 mmol) に水 (0.014 mL) 及び1,2-ジメトキシエタン (1.6 mL) を加えて、3時間加熱還流を行なった。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1) にて精製し、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル) [3-(ピリジン-3-イル)フェニル]アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.040 g, 86%) を得た。

ESIMS m/z: 610 (M+H)⁺.

(工程3)

工程2にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル) [3-(ピリジン-3-イル)フェニル]アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.025 g, 0.040 mmol) に対してトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) を加えて、室温で攪拌した。1時間後に減圧下で濃縮し、残渣をジクロロエタンに懸濁させた。1時間の攪拌後、析出した白色結晶を濾取して乾燥し、化合物30 (0.016 g, 98%) を得た。

ESIMS m/z: 410 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.91 (m, 8H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.14 (br s, 2H), 8.80 (s, 1H).

実施例 31

[0114] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-ブロモフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物31)

(工程1)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (2.0 g, 12 mmol)、3-ブロモアニリン (2.0 g, 6.5 mmol) より、2-[(3-ブロモフェニル)アミノ(メチル

スルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.9 g, 55%)を得た。

ESIMS m/z: 295 (M+H)⁺

(工程2)

実施例1の工程2に準じて、工程1にて得られた2-[(3-ブロモフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.2 g, 4.1 mmol)及びヒドラジーン水和物(0.66 mL, 14 mmol)より、5-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(1.0 g, 89%)を得た。

ESIMS m/z: 279 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程3に準じて、工程2にて得られた5-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(1.0 g, 3.7 mmol)、炭酸カリウム(2.0 g, 15 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(0.42 mL, 4.0 mmol)より化合物31(0.99 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 411 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.11 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (br s, 2H), 9.36 (s, 1H).

実施例 32

[0115] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-メチル-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物32)

(工程1)

2-メチル-5-ニトロフェノール(5.0 g, 32 mmol)のアセトン(100 mL)溶液に、炭酸カリウム(18 g, 130 mmol)及びよう化メチル(2.6 mL, 42 mmol)を加えて室温で激しく攪拌した。6時間後に反応混合物を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、2-メチル-5-ニトロアニソール(4.7 g, 87%)を得た。

ESIMS m/z: 168 (M+H)⁺

(工程2)

工程1にて得られた2-メチル-5-ニトロアニソール(4.7 g, 28 mmol)を酢酸エチル(40 mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(6.0 g, 2.8 mmol)を加えて水素気流下で激し

く攪拌した。12時間後に反応混合物を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、4-メチル-3-メトキシアニリン (4.0 g, 100%) を得た。

ESIMS m/z : 138 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.98 g, 5.9 mmol) 及び工程2にて得られた4-メチル-3-メトキシアニリン (1.0 g, 5.9 mmol) より、2-[(4-メチル-3-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (1.2 g, 80%) を得た。

ESIMS m/z : 260 (M+H)⁺

(工程4)

実施例1の工程2に準じて、工程3にて得られた2-[(4-メチル-3-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (1.2 g, 4.7 mmol) 及びヒドラジーン-水和物 (0.56 mL, 12 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(4-メチル-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (1.3 g, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 244 (M+H)⁺

(工程5)

実施例1の工程3に準じて、工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(4-メチル-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.83 g, 3.4 mmol)、炭酸カリウム (1.9 g, 14 mmol) 及び2-クロロベンゾチアゾール (0.39 mL, 3.0 mmol) より、化合物32 (0.30 g, 24%) を得た。

ESIMS m/z : 377 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.19 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.78 (s, 1H).

実施例 33

[0116] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物33)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン (0.72 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-シアノ-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(2-メトキシピリジン-5-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.088 g, 91%)を得た。

ESIMS m/z: 640 (M+H)⁺

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-シアノ-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(2-メトキシピリジン-5-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.080 g, 0.13 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物33 (0.021 g, 38%)を得た。

ESIMS m/z: 440 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 3H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.70 (m, 7H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (br s, 2H), 9.00 (s, 1H).

実施例 34

[0117] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物34)

(工程1)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.44 g, 2.6 mmol) 及び6-アミノ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.60 g, 2.6 mmol) より、6-[2,2-ジシアノ-1-(メチルスルファニル)ビニルアミノ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.70 g, 77%)を得た。

ESIMS m/z: 357 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例1の工程2に準じて、工程1にて得られた6-[2,2-ジシアノ-1-(メチルスルファ

ニル)ビニルアミノ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.69 g, 1.9 mmol) 及びヒドラジーン-水和物 (0.31 mL, 6.4 mmol) より6-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.64 g, 97%)を得た。

ESIMS m/z: 341 (M+H)⁺.

(工程3)

実施例1の工程3に準じて、工程2にて得られた6-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.64 g, 1.9 mmol)、炭酸カリウム (1.0 g, 7.5 mmol) 及び2-クロロベンゾチアゾール (0.21 mL, 1.6 mmol) より、6-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.48 g, 54%)を得た。

ESIMS m/z: 474 (M+H)⁺.

(工程4)

実施例30の工程3に準じて、工程3にて得られた6-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.40 g, 0.85 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物34 (0.15 g, 46%)を得た。

ESIMS m/z: 374 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.61 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.02 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (br s, 2H), 8.83 (s, 1H).

実施例 35

[0118] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール (化合物35)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.35 mmol)、5-クロロ-1-フェニル-1H-テトラゾール (0.06 mL, 0.53 mmol)、炭酸カリウム (0.29 g, 2.1 mmol) 及

びDMF (2 mL)より化合物35 (0.082 g, 55%)を得た。

ESIMS m/z : 429 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.95 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.24 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.59–7.70 (m, 5H), 7.87 (s, 2H), 8.63 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₁H₂₀N₁₀O: C, 58.87; H, 4.70; N, 32.69. Found: C, 58.78; H, 4.47; N, 32.68.

実施例 36

[0119] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-カルバモイル-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物36)

化合物15 (0.10 g, 0.35 mmol) に1,4-ジオキサン (10 mL)、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)を加えて100 °Cで5時間攪拌した。3.0 mol/L塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた個体をクロロホルムでリンスすることにより、化合物36 (0.095 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z : 436 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.18 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87–7.91 (m, 3H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).

実施例 37

[0120] 5-アミノ-3-(3-アミノフェニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物37)

(工程1)

1,3-フェニレンジアミン二塩酸塩に酢酸エチル (50 mL)、水 (35 mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.6 g, 30 mmol)を加え、そこへ0 °Cで炭酸カリウム (7.6 g, 55 mmol)の水溶液 (15 mL)を加え、室温で9時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (30 mL)を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、3-アミノフェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.5 g, 60%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (s, 9H), 3.66 (br s, 2H), 6.36 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.54 (ddd, $J = 8.1, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.03 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた3-アミノフェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.4 g, 16 mmol) をエタノール (34 mL) に溶解し、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (3.0 g, 18 mmol) を加え、5時間加熱還流した。続いてヒドラジニー水和物 (2.4 mL, 49 mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチル (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションして、3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (4.5 g, 89%) を得た。

ESIMS m/z 315 ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.46 (s, 9H), 6.20 (br s, 2H), 6.77 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 9.13 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (3.8 g, 12 mmol) をDMF (75 mL) に溶解し、2-クロロベンゾチアゾール (1.7 mL, 13 mmol) 及び炭酸カルシウム (9.9 g, 72 mmol) を加え、50 °C で2時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル (200 mL)、ヘキサン (200 mL)、水 (200 mL)、飽和食塩水 (300 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (300 mL) で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム→クロロホルム/メタノール=4/1) し、3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 21%) を得た。

ESIMS m/z 448 ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.51 (s, 9H), 6.88 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).

(工程4)

工程3にて得られた3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.13 g, 0.29 mmol) に塩化メチレン (3.3 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.65 mL) を加え、室温で3.5時間撹拌した。反応混合物にTHF (0.10 L)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.10 L) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を(クロロホルム/メタノール=6/1)でトリチュレーションして、化合物37 (69 mg, 68%) を得た。

ESIMS m/z 348 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.96 (s, 2H), 6.19 (dt, J = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.88–6.95 (m, 2H), 7.38 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.77 (s, 1H).

実施例 38

[0121] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピリジン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物38)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、4-ピリジンボロン酸 (0.037 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11g, 0.76 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.025g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(ピリジン-4-イル)フェニル]アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.082 g, 89%) を得た。

ESIMS m/z : 610 ($M+H$)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(ピリジン-4-イル)フェニル]アミノ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール (30 mg, 0.049 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL

)及びジクロロメタン(1.0 mL)より、化合物38(0.011 g, 54%)を得た。

ESIMS m/z: 410 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.19 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4, 2H), 7.39-7.52 (m, 5H), 7.73 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.25 (br s, 2H), 8.95 (s, 1H).

実施例 39

[0122] 5-アミノ-3-[3-(2-アミノピリジン-5-イル)フェニル]アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物39)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.15 mmol)、2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.067 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム(0.10 g, 0.76 mmol)及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.025 g, 0.030 mmol)より、3-[3-(2-アミノピリジン-5-イル)フェニル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.080 g, 84%)を得た。

ESIMS m/z: 626 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた3-[3-(2-アミノピリジン-5-イル)フェニル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール(70 mg, 0.11 mmol)、トリフルオロ酢酸(1.0 mL)及びジクロロメタン(1.0 mL)より、化合物39(0.019 g, 40%)を得た。

ESIMS m/z: 424 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.90 (bs, 2H), 7.24 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.98 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.33 (br s, 2H), 9.32 (s, 1H).

実施例 40

[0123] 5-アミノ-3-[3-(2-アミノピリミジン-5-イル)フェニル]アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物40)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-アミノ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン (0.067 g, 0.304 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.760 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、3-{3-(2-アミノピリミジン-5-イル)フェニル}(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.068 g, 71%)を得た。

ESIMS m/z: 627 (M+H)⁺

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた3-{3-(2-アミノピリミジン-5-イル)フェニル}(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (60 mg, 0.096 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物40 (0.020 g, 49%)を得た。

ESIMS m/z: 427 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 5.11 (br s, 2H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30-7.52 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (br s, 2H), 8.50 (s, 2H), 9.32 (s, 1H).

実施例 41

[0124] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4-イソプロピルベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物41)

実施例1の工程3に準じ、実施例8の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.44 mmol)、2-ブromo-4-イソプロピルベンゾチアゾール (0.13 g, 0.52 mmol)、炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol) 及びDMF (4 mL) より化合物41 (0.060 g, 35%)を得た。

ESIMS m/z: 404 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.71 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.49 (td, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 8.

19 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 42

[0125] 3-(3-アセトアミドフェニル)アミノ-5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物42)

化合物37 (50 mg, 0.14 mmol)をDMF (1.0 mL)に溶解し、無水酢酸 (14 μ L, 0.14 mmol)を加え室温で3時間攪拌した。反応終了後、THF (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をTHF/ジイソプロピルエーテル (1/2)でトリチュレーションして、化合物42 (35 mg, 62%)を得た。

ESIMS m/z 390 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (s, 3H), 7.04 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (br t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.51 (br t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.86–7.93 (m, 2H), 8.08 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).

実施例 43

[0126] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール塩酸塩(化合物43)

化合物17 (0.15 g, 0.35 mmol)にメタノール (2.6 mL)と1 mol/L塩酸 (0.38 mL, 0.38 mmol)を加えて1.5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、残渣をエタノールでリンスリーして化合物43 (0.14 g, 84%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.86 (s, 3H), 3.14–3.40 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.18–7.19 (m, 2H), 7.37–7.56 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}ClN_8S \cdot 0.4H_2O$: C, 55.72; H, 5.06; N, 23.63. Found: C, 55.61; H, 4.92; N, 23.26.

実施例 44

[0127] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾールメシル酸塩(化合物44)

化合物17 (0.15 g, 0.35 mmol)、メタンスルホン酸 (0.034 mL, 0.52 mmol)及びメタノ

ール (3 mL) より化合物44 (0.13 g, 70%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.33 (s, 3H), 2.90 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 3.04 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.37–7.56 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 52.10; H, 5.02; N, 21.13. Found: C, 51.70; H, 4.80; N, 20.78.

実施例 45

[0128] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物45)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.20 g, 0.70 mmol)、2-クロロ-6-フルオロベンゾチアゾール (0.20 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.58 g, 4.2 mmol) 及びDMF (5 mL) より化合物45 (0.19 g, 62%) を得た。

ESIMS m/z : 436 ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.14 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.55 (m, 1H), 7.13 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.34–7.41 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.98 (s, 1H); Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 57.44; H, 4.22; N, 22.33. Found: C, 57.33; H, 3.95; N, 22.02.

実施例 46

[0129] 1-(5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物46)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.35 mmol)、5-アセチル-2-ブロモ-4-メチルチアゾール (0.12 g, 0.53 mmol)、炭酸カリウム (0.29 g, 2.1 mmol) 及びDMF (1 mL) より化合物46 (0.04 g, 27%) を得た。

ESIMS m/z : 424 ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.65 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.12–3.15 (m, 4H), 3.75–3.78 (m, 4H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 9.03 (s, 1H); Anal. Ca

led for $C_{20}H_{21}N_7O_2S \cdot 0.3H_2O$: C, 56.00; H, 5.08; N, 22.86. Found: C, 55.70; H, 5.05; N, 22.66.

実施例 47

[0130] 2-[5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール-1-イル]-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(化合物47)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.35 mmol)、2-ブロモ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(0.13 g, 0.42 mmol)、炭酸カリウム(0.29 g, 2.1 mmol)及びDMF(3 mL)より化合物47(0.08 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z: 516 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.16 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.07 (s, 2H), 9.08 (s, 1H).

実施例 48

[0131] 2-[5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール-1-イル]-4-メチルチアゾールカルボン酸 エチルエステル(化合物48)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.26 g, 0.90 mmol)、2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(0.26 g, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.62 g, 4.5 mmol)及びDMF(5 mL)より化合物48(0.13 g, 31%)を得た。

ESIMS m/z: 454 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.13 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 9.04 (s, 1H).

実施例 49

[0132] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(キノリン-6-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物49)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)キノリン (0.078 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.024 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(キノリン-6-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.070 g, 70%)を得た。

ESIMS m/z: 661 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られたN-[3-(キノリン-6-イル)フェニル]-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (37 mg, 0.056 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物49 (0.024 g, 94%)を得た。

ESIMS m/z: 461 (M+H)⁺. ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-7.52 (m, 11H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.38 (br s, 2H), 9.21 (s, 1H).

実施例 50

[0133] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物50)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-メトキシピリジン-3-ボロン酸 (0.047 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.067 g, 69%)

を得た。

ESIMS m/z : 641 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.037 g, 0.059 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物50 (0.021 g, 82%) を得た。

ESIMS m/z : 441 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.68 (s, 3H), 6.80-6.92 (m, 3H), 7.08-7.30 (m, 4H), 7.40 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (br s, 2H), 8.94 (s, 1H).

実施例 51

[0134] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピリミジン-5-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物51)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、ピリミジン-5-ボロン酸 (0.038 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.0248 g, 0.0304 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(ピリミジン-5-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.054 g, 58%) を得た。

ESIMS m/z : 612 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(ピリミジン-5-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.037 g, 0.059 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物51 (0.021 g, 82%) を得た。

ESIMS m/z : 411 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90-7.00 (m, 3H), 7.25

-7.35 (m, 3H), 7.50 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (br s, 2H), 8.81 (s, 2H), 9.04 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H).

実施例 52

[0135] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物52)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-メトキシ-5-ピリミジンボロン酸 (0.038 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.076 g, 78 %)を得た。

ESIMS m/z: 642 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.033 g, 0.052 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物52 (0.021 g, 93%)を得た。

ESIMS m/z: 412 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.80 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.90-7.19 (m, 3H), 7.32 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.92 (s, 1H).

実施例 53

[0136] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-メトキシカルボニル-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物53)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、実施例15の工程2にて得られた3-(モルホリン-4-イル)フェ

ニルアミン (2.0 g, 11 mmol)、2-シアノ-3,3-ジ(メチルチオ)アクリル酸メチルエステル (2.3 g, 11 mmol) 及びエタノール (30 mL) より2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノアクリル酸メチルエステル (2.3 g, 61%) を得た。

ESIMS m/z : 332 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 3.12 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 11.0 (s, 1H).

(工程2)

実施例12の工程2に準じ、工程1にて得られた2-シアノ-3-メチルスルファニル-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノアクリル酸メチルエステル (2.2 g, 6.6 mmol)、ヒドラジーン水和物 (0.42 mL, 8.6 mmol) 及びエタノール (80 mL) より5-アミノ-4-メトキシカルボニル-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (1.6 g, 78%) を得た。

ESIMS m/z : 318 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.07 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.06 (s, 2H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

(工程3)

実施例1の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-メトキシカルボニル-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.50 g, 1.6 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.25 mL, 1.9 mmol)、炭酸カリウム (1.3 g, 9.5 mmol) 及びDMF (10 mL) より化合物53 (0.52 g, 73%) を得た。

ESIMS m/z : 451 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.19 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).

実施例 54

[0137] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノ-4-フルオロフ

エニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物54)

(工程1)

2-フルオロ-5-ニトロアニリン(1.0 g, 6.4 mmol)をTHF(40 mL)に溶解し、次いで水素化ホウ素ナトリウム(1.4 g, 37 mmol)、濃硫酸(0.34 ml, 6.4 mmol)及びホルマリン(2.5 mL)を加え室温で5時間攪拌した。反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。残渣をTHF(40 mL)に溶解し、次いで水素化ホウ素ナトリウム(1.4 g, 37 mmol)、濃硫酸(0.34 ml, 6.4 mmol)及びホルマリン(2.5 m)を加えて室温で5時間攪拌した。反応混合物に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、2-フルオロ-5-ニトロ-N,N-ジメチルアニリン(0.42 g, 35%)を得た。

ESIMS m/z: 185 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例32の工程2に準じて、工程1にて得られた2-フルオロ-5-ニトロ-N,N-ジメチルアニリン(0.40 g, 2.2 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.46 g, 0.22 mmol)より、3-ジメチルアミノ-4-フルオロアニリン(0.33 g, 100%)を得た。

ESIMS m/z: 155 (M+H)⁺.

(工程3)

実施例1の工程1に準じて、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.33 g, 2.0 mmol)、及び工程2にて得られた3-ジメチルアミノ-4-フルオロアニリン(0.30 g, 2.0 mmol)より、2-[(3-ジメチルアミノ-4-フルオロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリルを得た。次いで、実施例1の工程2に準じて、2-[(3-ジメチルアミノ-4-フルオロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリル及びヒドラジン一水和物(0.26 mL, 6.4 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノ-4-フルオロフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.33 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 261 (M+H)⁺.

(工程4)

実施例1の工程3に準じて、工程3で得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノ-4-フルオロフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.30 g, 1.2 mmol)、炭酸カリウム(0.64 g, 4.6 mmol)及び2-クロロベンゾチアゾール(0.13 mL, 1.0 mmol)より、化合物54(0.17 g, 37%)を得た。

ESIMS m/z: 393 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.99 (s, 6H), 6.87 (m, 1H), 6.90–7.30 (m, 4H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (br s, 2H), 8.97 (s, 1H).

実施例 55

[0138] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物55)

(工程1)

実施例54の工程1に準じて、2-メチル-5-ニトロアニリン(2.0 g, 13 mmol)を、水素化ホウ素ナトリウム(2.8 g, 130 mmol)、濃硫酸(5.6 mL, 98 mmol)及びホルマリン(2.0 mL)と反応させて得た残渣を更に、水素化ホウ素ナトリウム(2.8 g, 130 mmol)、濃硫酸(5.6 mL, 98 mmol)及びホルマリン(2.0 mL)と反応させて3-ジメチルアミノ-4-メチルニトロベンゼン(0.42 g, 35%)を得た。

ESIMS m/z: 153 (M+H)⁺

(工程2)

実施例32の工程2に準じて、工程1にて得られた3-ジメチルアミノ-4-メチルニトロベンゼン(0.40 g, 2.2 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.47 g, 0.22 mmol)より、3-ジメチルアミノ-4-メチルアニリン(0.33 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z: 181 (M+H)⁺.

(工程3)

実施例1の工程1に準じて、工程2にて得られた3-ジメチルアミノ-4-メチルアニリン(0.30 g, 2.0 mmol)及び[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.34 g, 2.0 mmol)より、2-[(3-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリルを得た。次いで、実施例1の工程2に準じて、得られた2-[(3-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリル及びヒドラジノー

水和物 (0.32 mL, 6.6 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.37 g, 72%) を得た。

ESIMS m/z : 257 (M+H)⁺.

(工程4)

実施例1の工程3に準じて、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.35 g 1.4 mmol)、炭酸カリウム (0.76 g, 5.5 mmol) 及び2-クロロベンゾチアゾール (0.16 mL, 1.2 mmol) より、化合物55 (0.17 g, 31%) を得た。

ESIMS m/z : 390 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.34 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 6.67 (s, 1H), 6.75-7.35 (m, 3H), 7.41-7.52 (m, 3H), 8.05 (br s, 2H), 8.87 (s, 1H).

実施例 56

[0139] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[[3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物56)

(工程1)

1-フルオロ-3-ニトロベンゼン (1.0 g, 7.1 mmol) 及びエタノールアミン (2.4 mL, 39 mmol) をDMSO (10 mL) に溶解し、110 °Cで4時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル (30 mL)、水 (30 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (30 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=19/1~4/1) にて精製し、3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ニトロベンゼン (0.64 g, 49%) を得た。

(工程2)

工程1にて得られた3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ニトロベンゼン (0.63 g, 3.5 mmol) をメタノール (6.3 mL) に溶解し、ギ酸アンモニウム (1.1 g, 17 mmol) 及び10%パラジウム-炭素 (0.13 g) を加え、2.5時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アニリン (0.13 g, 24%) を得た。

ESIMS m/z 153 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H),

3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (br s, 4H), 5.82 (s, 1H), 5.74–5.83 (m, 2H), 6.70 (t, J = 8.9 Hz, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた 3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アニリン (0.13 g, 0.84 mmol) をエタノール (2.5 mL) に溶解し、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.16 g, 0.92 mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、2-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.24 g, 100%) を得た。

[0140] 上記の方法により得られた2-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.24 g, 0.84 mmol) をエタノール (2.4 mL) に溶解し、ヒドラジーン水和物 (0.13 mL, 2.5 mmol) を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=4/1) にて精製し、5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.11 g, 53%) を得た。

ESIMS m/z 259 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.04 (td, J = 5.9, 5.4 Hz, 2H), 3.54 (td, J = 5.9, 5.0 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.05 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.55–6.76 (m, 2H), 6.85 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

(工程4)

実施例37の工程3に準じて、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.11 g, 0.44 mmol) と2-クロロベンゾチアゾール (64 μL, 0.49 mmol)、炭酸カリウム (0.12 g, 0.89 mmol) 及びDMF (2.3 mL) より、化合物56 (16 mg, 9%) を得た。

ESIMS m/z 319 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.55–3.68 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 5.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87–7.00 (m, 3H), 7.38 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.82 (s, 1H).

実施例 57

[0141] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3'-メチルビフェニル-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物57)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、m-トリルボロン酸 (0.025 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3'-メチルビフェニル-3-イル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.079 g, 84%) を得た。

ESIMS m/z: 623 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3'-メチルビフェニル-3-イル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.033 g, 0.053 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物57 (0.021 g, 94%) を得た。

ESIMS m/z: 411 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.34 (s, 3H), 7.05-7.52 (m, 11H), 7.61 (s, 1H), 8.48 (br s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 58

[0142] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物58)

(工程1)

実施例56の工程1に準じて、3-ニトロフルオロベンゼン (1.0 g, 7.1 mmol)、N-メチル-2-メトキシエチルアミン (5.2 g, 60 mmol) 及びDMSO (10 mL) より、3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)ニトロベンゼン (0.81 g, 55%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 6.99 (br dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H).

(工程2)

工程1にて得られた3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)ニトロベンゼン(0.81 g, 3.9 mmol)をメタノール(8.1 mL)に溶解し、ギ酸アンモニウム(1.2 g, 19 mmol)及び10%パラジウム-炭素(0.16 g)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、パラジウム-炭素をろ別除去し、THF(20 mL)、酢酸エチル(20 mL)、水(40 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム/メタノール=9/1)にて精製し、3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)アニリン(0.47 g, 68%)を得た。
 ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.82 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.33-3.47 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 5.86-5.95 (m, 3H), 6.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

(工程3)

実施例56の工程3に準じて、工程2にて得られた3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)アニリン(0.47 g, 2.6 mmol)と[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.49 g, 2.9 mmol)、ヒドラジーン-水和物(84 μ L, 1.7 mmol)及びエタノール(4.4 mL)より、5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.47 g, 100%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.86 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 4H), 6.16 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 6.72-6.86 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 11.18 (br s, 1H).

(工程4)

実施例37の工程3に準じて、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(N-メチル-2-メトキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.41 g, 1.4 mmol)と2-クロロベンゾチアゾール(0.21 mL, 1.6 mmol)、炭酸カリウム(0.40 g, 2.9 mmol)及びDMF(8.2 mL)より、化合物58(0.15 g, 24%)を得た。

ESIMS m/z 420 ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.96 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.53 (s, 4H), 6.30 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.89 (s, 1H).

実施例 59

[0143] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物59)

化合物53 (0.054 g, 0.12 mmol) に1,4-ジオキサン (1 mL)、2 mol/L水酸化カリウム水溶液 (0.5 mL) を加えて100 °Cで48時間攪拌した。3 mol/L塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより化合物59 (0.021 g, 40%) を得た。

ESIMS m/z : 437 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.19 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.9 (s, 1H).

実施例 60

[0144] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物60)

(工程1)

実施例54の工程1に準じて、6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール (0.53 g, 3.2 mmol) を、水素化ホウ素ナトリウム (0.98 g, 26 mmol)、無水硫酸 (0.17 ml, 3.2 mmol) 及びホルマリン (1.3 mL) より1-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール (0.46 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 179 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例32の工程2に準じて、工程1にて得られた1-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール (0.55 g, 3.1 mmol)、10%パラジウム-炭素 (0.66 g, 0.31 mmol) より、6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-インドール (0.46 g, 100%) を得た。

ESIMS m/z : 149 (M+H)⁺.

(工程3)

実施例1の工程1に準じて[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.52 g, 3.1 mmol) 及び工程2にて得られた6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-メチル-1H-インドール (0.4

6 g, 3.1 mmol)より、2-[(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル (0.43 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 171 (M+H)⁺.

(工程4)

実施例1の工程2に準じて、工程3にて得られた2-[(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イルアミノ)メチルスルファニルメチレン]マロノニトリル (0.28 g, 1.0 mmol) 及びヒドラジン—水和物 (0.050 mL, 1.0 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.25 g, 96%)を得た。

ESIMS m/z : 255 (M + H)⁺.

(工程5)

実施例1の工程3に準じて、工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.23 g, 0.90 mmol)、炭酸カリウム (0.50 g, 3.6 mmol) 及び2-クロロベンゾチアゾール (0.10 mL, 0.99 mmol) より、化合物60 (0.12 g, 34%)を得た。

ESIMS m/z : 388 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (br s, 2H), 8.99 (s, 1H).

実施例 61

[0145] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-メトキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物61)

(工程1)

実施例56の工程1に準じて、1-フルオロ-3-ニトロベンゼン (2.0 g, 14 mmol)、2-メトキシエチルアミン (8.5 g, 0.11 mol) 及びDMSO (20 mL) より、3-(2-メトキシエチルアミノ)ニトロベンゼン (1.5 g, 55%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H).

(工程2)

実施例58の工程2に準じて、工程1にて得られた3-(2-メトキシエチルアミノ)ニトロベンゼン(1.5 g, 7.9 mmol)と10%パラジウム-炭素(0.31 g)、ギ酸アンモニウム(2.5 g, 9 mmol)及びメタノール(15 mL)より、3-(2-メトキシエチルアミノ)アニリン(0.60 g, 46%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.10 (td, J = 5.9, 5.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 5.10 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.84–5.78 (m, 3H), 6.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

(工程3)

実施例56の工程3に準じて、工程2にて得られた3-(2-メトキシエチルアミノ)アニリン(0.60 g, 3.6 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.67 g, 3.9 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.17 mL, 3.4 mmol)及びエタノール(12 mL)より、5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(2-メトキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.80 g, 69%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.13 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 5.29 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.05 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.55–6.73 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 11.16 (br s, 1H).

(工程4)

実施例37の工程3に準じて、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(2-メトキシエチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.67 g, 2.5 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.35 mL, 2.7 mmol)、炭酸カリウム(0.68 g, 4.9 mmol)及びDMF(13 mL)より、化合物61(0.20 g, 21%)を得た。

ESIMS m/z 406 ($M+H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.24 (td, J = 5.8, 5.7 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.23 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.82 (s, 1H).

実施例 62

[0146] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-4-

1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール(化合物62)

(工程1)

化合物15 (0.80 g, 1.9 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に懸濁させ、0 °C にてトリエチルアミン (1.3 mL, 9.6 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.8 mL, 7.7 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.47 g, 3.8 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌し、3 mol/L塩酸 (20 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) にて精製することにより1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (1.0 g, 87%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.37 (s, 18H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.78–6.85 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 12.9 (s, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.20 g, 0.32 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解させ、酸化ジブチルスズ(IV) (0.079 g, 0.32 mmol) とアジ化トリメチルシラン (0.38 mL, 2.9 mmol) を加えて100 °C にて10時間攪拌した。反応混合物にメタノール (0.5 mL) を加えた後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/0~9/1) にて精製することにより5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール (0.08 g, 45%) を得た。

ESIMS m/z: 561 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.62 (s, 9H), 3.28 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37–7.54 (m, 5H), 7.83–7.85 (m, 3H), 9.41 (s, 1H), 11.0 (s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-1H-ピラゾール(0.07 g, 0.13 mmol)に3 mol/L塩酸(0.5 mL)とメタノール(5.0 mL)を加えて80℃で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより化合物62(0.04 g, 82%)を得た。

ESIMS m/z: 459 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.17 (s, 1H), 3.22 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

実施例 63

[0147] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(キノリン-3-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物63)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.15 mmol)、3-キノリンボロン酸(0.053 g, 0.304 mmol)、炭酸カリウム(0.11 g, 0.76 mmol)及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II)(0.025g, 0.030 mmol)より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(キノリン-3-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z: 661 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル){3-(キノリン-3-イル)フェニル}アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.16 mmol)、トリフルオロ酢酸(1.0 mL)及びジクロロメタン(1.0 mL)より、化合物63(0.051 g, 71%)を得た。

ESIMS m/z: 461 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H)

, 6.94–7.60 (m, 12H), 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 2H), 8.75 (s, 1H).

実施例 64

[0148] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物64)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコール (0.089 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-イル]フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.095 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z : 697 ($M+H$)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[2-(4-モルホリノ)ピリミジン-5-イル]フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.090 g, 0.13 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物64 (0.041 g, 64%)を得た。

ESIMS m/z : 497 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70–2.80 (m, 4H), 3.65–3.75 (m, 4H), 6.50–6.65 (m, 3H), 6.91–7.22 (m, 3H), 7.28 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.12 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H).

実施例 65

[0149] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物65)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボ

ニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコール (0.088 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-{2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル}フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 96%)を得た。

ESIMS m/z: 695 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-{2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル}フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.090 g, 0.13 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物65 (0.041 g, 64%)を得た。

ESIMS m/z: 495 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.40 (m, 6H), 2.79 (m, 4H), 6.50-6.65 (m, 3H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.35 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.11 (br s, 2H), 9.06 (s, 1H).

実施例 66

[0150] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物66)

(工程1)

実施例30の工程2に準じて、実施例30の工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)(3-ヨードフェニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.15 mmol)、2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-ボロン酸ピナコール (0.076 g, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (0.11 g, 0.76 mmol) 及び{1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン}ジクロロパラジウム(II) (0.025 g, 0.030 mmol) より、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1

H-ピラゾール (0.10 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 655 ($M + H$)⁺.

(工程2)

実施例30の工程3に準じて、工程1にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)[3-(2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル)フェニル]アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.080 g, 0.12 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) 及びジクロロメタン (1.0 mL) より、化合物66 (0.042 g, 76%)を得た。

ESIMS m/z : 455 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 6H), 6.63-6.71 (m, 3H), 7.04-7.29 (m, 2H), 7.31 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.43 (br s, 2H), 8.89 (s, 1H).

実施例 67

[0151] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(ベンジルアミノ)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (化合物67)

(工程1)

化合物37 (100 mg, 0.29 mmol)をDMF (2.0 mL)に溶解し、0 °Cで無水トリフルオロ酢酸 (45 μ L, 0.32 mmol)を加え、0 °Cで1時間攪拌した。反応混合物にTHF (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(トリフルオロアセチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾールは精製せず、次工程で用いた。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.52 (br t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.07 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた粗5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(トリフルオロアセチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (2.6 mL)に懸濁させ、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.19 g, 0.86 mmol)と4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.11 g, 0.86 mmol)

を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(30 mL)、水(10 mL)及び飽和食塩水(10 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(20 mL)で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=7/3)にて精製し、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)[3-(トリフルオロアセチルアミノ)フェニル]アミノ-5-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1*H*-ピラゾール(0.12 g, 66%)を得た。

(工程3)

工程2にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(*tert*-ブトキシカルボニル)[3-(トリフルオロアセチルアミノ)フェニル]アミノ-5-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1*H*-ピラゾール(0.12 g, 0.19 mmol)をメタノール(2.4 mL)に懸濁させ、炭酸カリウム(0.11 g, 0.76 mmol)を加え、70 °Cで6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(20 mL)、水(10 mL)及び飽和食塩水(10 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(20 mL)で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン/酢酸エチル=7/3~2/3)にて精製し、3-(3-アミノフェニル)(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1*H*-ピラゾール(61 mg, 59%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 9H), 1.61 (s, 9H), 3.70 (br s, 2H), 6.58 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H).

(工程4)

工程3にて得られた3-(3-アミノフェニル)(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-5-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1*H*-ピラゾール(61 mg, 0.11 mmol)をアセトニトリル(1.0 mL)に溶解し、ベンズアルデヒド(23 μ L, 0.22 mmol)及び酢酸(32 μ L, 0.55 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(20 mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル(2.0 mL)に懸濁させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.14

g, 0.67 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル(20 mL)及び水(20 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3)にて精製し、1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(ベンジルアミノ)フェニル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(71 mg, 100%)を得た。

ESIMS m/z 638 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 4.32 (s, 2H), 6.53 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.46 (m, 7H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.71 (s, 1H).

(工程5)

工程4にて得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(ベンジルアミノ)フェニル](tert-ブトキシカルボニル)アミノ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(71 mg, 0.11 mmol)をメタノール(1.5 mL)に溶解し、3.0 mol/L塩酸(0.50 mL)を加え、60 °Cで3時間攪拌した。反応終了後、THF(20 mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=19/1)にて精製し、化合物67(36 mg, 75%)を得た。

ESIMS m/z 438 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.32 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.23 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85-7.02 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 7.18-7.43 (m, 6H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.78 (s, 1H).

実施例 68

[0152] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物68)

(工程1)

実施例56の工程1に準じて、1-フルオロ-3-ニトロベンゼン(5.0 g, 35 mmol)とN-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミン(13 g, 0.18 mol)及びDMSO(50 mL)より、3-[N-(2-ヒド

ロキシエチル)メチルアミノ]ニトロベンゼン (2.3 g, 34%)を得た。

ESIMS m/z 197 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.01 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.17–7.07 (m, 1H), 7.43–7.35 (m, 3H).

(工程2)

工程1にて得られた、3-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]ニトロベンゼン (2.3 g, 12 mmol) をメタノール (35 mL) に溶解し、10%パラジウム–炭素 (0.23 g) を加え水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応終了後、ろ過によりパラジウム–炭素を除去、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 9/1) し、3-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]アニリン (1.8 g, 90%) を得た。

ESIMS m/z 167 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.83 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (td, J = 6.5, 4.9 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 5.83–5.95 (m, 3H), 6.78 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

(工程3)

実施例56の工程3に準じて、工程2にて得られた3-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]アニリン (1.8 g, 11 mmol) と[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (2.0 g, 12 mmol)、ヒドラジーン–水和物 (0.63 mL, 13 mmol) 及びエタノール (36 mL) より、5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール (3.3 g, 100%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.88 (s, 3H), 3.31–3.37 (m, 2H), 3.54 (td, J = 5.7, 5.3 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.16 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (br s, 2H), 6.70–6.89 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 11.09 (br s, 1H).

(工程4)

実施例37の工程3に準じて、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[N-(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール (2.9 g, 11 mmol) と2-クロロベンゾチアゾール (1.5 mL, 12 mmol)、炭酸カリウム (7.4 g, 54 mmol) 及びDMF (59 mL) より、化合物68 (0.20 g, 21%) を得た。

ESIMS m/z 406 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.98 (s, 3H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.61 (td, J = 5.9, 5.3 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.30 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.87 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₀H₁₉N₇OS: C, 59.24; H, 4.72; N, 24.18. Found: C, 58.87; H, 4.77; N, 23.87.

実施例 69

[0153] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物69)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.25 g, 0.88 mmol)、2-クロロ-6-メチルベンゾチアゾール(0.19 g, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.73 g, 5.3 mmol)及びDMF(10 mL)より化合物69(0.08 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z : 432 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (s, 3H), 3.15 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.55 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.96 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₂H₂₁N₇OS•0.1H₂O: C, 60.98; H, 4.93; N, 22.63. Found: C, 60.60; H, 4.75; N, 22.25.

実施例 70

[0154] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物70)

(工程1)

実施例56の工程3に準じて、3-ヒドロキシメチルアニリン(3.0 g, 24 mmol)と[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(4.6 g, 27 mmol)、ヒドラジーン一水和物(1.5 mL, 32 mmol)及びエタノール(60 mL)より、5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(4.4 g, 79%)を得た。

ESIMS m/z 230 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.41 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.05 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz,

1H), 7.28 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

(工程2)

実施例37の工程3に準じて、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (4.4 g, 19 mmol) と2-クロロベンゾチアゾール (2.5 mL, 21 mmol)、炭酸カリウム (13 g, 97 mmol) 及びDMF (89 mL) より、化合物70 (3.6 g, 51%) を得た。

ESIMS m/z 363 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.50 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.90 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H).

実施例 71

[0155] 5-アミノ-3-(3-アミノシクロヘキシルアミノ)-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール (化合物71)

(工程1)

[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.5 g, 8.8 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解させ、1,3-シクロヘキサンジアミン (10. g, 8.8 mmol) を加えて室温で1.0時間攪拌した。さらに二炭酸ジ-tert-ブチル (4.4 mL, 19 mmol)、トリエチルアミン (5.4 mL, 39 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (1.1 g, 8.8 mmol) を加えて1.0時間攪拌し、3 mol/L塩酸 (50 mL) を加えた後、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層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で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて精製することにより3-[2,2-ジシアノ-1-(メチルスルファニル)ビニルアミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.5 g, 84%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.01-1.20 (m, 4H), 1.86-2.04 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 6.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

(工程2)

実施例12の工程2に準じ、工程1にて得られた3-[2,2-ジシアノ-1-(メチルスルファニル)ビニルアミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.6 g, 4.7 mmol)

、ヒドラジノー水和物 (0.28 mL, 5.7 mmol) 及びエタノール (50 mL) より3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.65 g, 43%)を得た。

ESIMS m/z: 321 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99-1.24 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.52-2.00 (m, 5H), 2.00 (s, 1H), 3.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 6.7 9 (s, 2H), 10.6 (s, 1H).

(工程3)

実施例1の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.10 g, 0.31 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.049 mL, 0.37 mmol)、炭酸カリウム (0.26 g, 1.9 mmol) 及びDMF (5 mL) より3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.06 g, 42%)を得た。

ESIMS m/z: 454 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-1.39 (m, 14H), 1.6 2-1.95 (m, 2H), 1.95-2.23 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.90 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

(工程4)

工程3にて得られた3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.041 g, 0.09 mmol) に3 mol/L塩酸 (0.2 mL) とメタノール (2.0 mL) を加えて80 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて得た粗結晶をメタノールで洗浄することにより、化合物71 (0.024 g, 75%)を得た。

ESIMS m/z: 354 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90-1.34 (m, 4H), 1.73 -2.20 (m, 4H), 2.50-2.76 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

実施例 72

[0156] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6-メタンスルホニルベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物72)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.35 mmol)、2-ブromo-6-メタンスルホニルベンゾチアゾール (0.12 g, 0.42 mmol)、炭酸カリウム (0.24 g, 1.8 mmol) 及びDMF (1 mL) より化合物72 (0.075 g, 43%) を得た。

ESIMS m/z : 496 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05–7.16 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.93–8.08 (m, 2H), 8.36 (s, 2H), 8.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₂H₂₁N₇O₃S₂•0.3H₂O: C, 52.74; H, 4.35; N, 19.57. Found: C, 52.37; H, 4.10; N, 19.28.

実施例 73

[0157] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物73)

(工程1)

化合物70 (0.30 g, 0.83 mmol) をDMF (3.0 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.54 g, 2.5 mmol) と炭酸カリウム (0.34 g, 2.5 mmol) を加え、60 °C で6時間攪拌した。反応終了後、THF (60 mL)、水 (30 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (60 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルでトリチュレーションして、2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-5-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-2H-ピラゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.38 g, 65%) を得た。

(工程2)

工程1にて得られた2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-5-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-2H-ピラゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.10 g, 0.22 mmol) をDMF (2.0 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (22 μ L, 0.28 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。その後、2.0 mol/Lジメチルアミン-THF溶液 (2.2 mL, 4.3 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、THF (20 mL)、水 (10 mL) 及

び飽和食塩水(10 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(20 mL)で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1~4/1)にて精製し、2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-5-[3-(ジメチルアミノメチル)フェニル]アミノ-2H-ピラゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(82 mg, 78%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.63 (s, 9H), 2.30 (s, 6H), 3.48 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.01 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.51 (td, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 10.97 (s, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-5-[3-(ジメチルアミノメチル)フェニル]アミノ-2H-ピラゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(82 mg, 0.17 mmol)をメタノール(2.5 mL)及びクロロホルム(1.0 mL)に溶解し、3.0 mol/L塩酸(0.75 mL)を加え、50 °Cで14時間攪拌した。反応終了後、THF(20 mL)、酢酸エチル(20 mL)及び2.0 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)を加え分液し、有機層を水(40 mL)及び飽和食塩水(40 mL)で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムでトリチュレーションして、化合物73(40 mg, 62%)を得た。

ESIMS m/z 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.19 (s, 6H), 3.38 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 74

[0158] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(エトキシカルボニル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物74)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.50 g, 1.76 mmol)、2-ブロモベンゾチアゾール-6-カルボン酸エチルエステル(0.51 g, 2.1 mmol)、炭酸カリウム(1.2

g, 8.8 mmol) 及びDMF (6 mL) より化合物74 (0.090 g, 10%) を得た。

ESIMS m/z : 490 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.15 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.108–7.17 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H).

実施例 75

[0159] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物75)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.35 mmol)、2-ブロモ-4-メトキシベンゾチアゾール (0.13 g, 0.53 mmol)、炭酸カリウム (0.24 g, 1.8 mmol) 及びDMF (3 mL) より化合物75 (0.043 g, 27%) を得た。

ESIMS m/z : 448 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.96 (s, 3H), 6.56 (m, 1H), 7.08–7.14 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.99 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₂H₂₁N₇O₂S•0.1H₂O: C, 58.81; H, 4.76; N, 21.82. Found: C, 58.51; H, 4.61; N, 21.54.

実施例 76

[0160] 5-アミノ-1-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物76)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.11 g, 0.40 mmol)、2-ブロモ-4-クロロベンゾチアゾール (0.15 g, 0.60 mmol)、炭酸カリウム (0.28 g, 2.0 mmol) 及びDMF (5 mL) より化合物76 (0.12 g, 66%) を得た。

ESIMS m/z : 451 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.57 (m, 1H), 7.13–7.15 (m, 2H), 7.35–7.41 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.04 (s, 1H).

実施例 77

[0161] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物77)

実施例1の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.080 g, 0.28 mmol)、2-ブロモ-4-メチルベンゾチアゾール (0.096 g, 0.42 mmol)、炭酸カリウム (0.19 g, 1.4 mmol) 及びDMF (3 mL) より化合物77 (0.021 g, 17%) を得た。

ESIMS m/z : 432 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.63 (s, 3H), 3.14 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.55 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

実施例 78

[0162] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニルチオ)-1H-ピラゾール(化合物78)

(工程1)

3-メトキシチオフェノール (1.0 g, 7.2 mmol) 及びトリホスゲン (1.7 g, 5.7 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、そこへ0 °Cでトリエチルアミン (1.2 mL, 8.5 mmol) のジクロロメタン (2.4 mL) 溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水 (25 mL) を加え分液し、有機層を2 mol/L塩酸 (15 mL) で1回、水 (15 mL) で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られたクロロチオギ酸-S-(3-メトキシフェニル) エステルは精製せず、次工程で用いた。

(工程2)

1,1-ジメルカプト-2,2-ジシアノエチレンジカリウム (0.55 g, 2.9 mmol) をアセトン (1.4 mL)、水 (2.0 mL) に溶解し、そこへ0 °Cで工程1にて得られたクロロチオギ酸-S-(3-メトキシフェニル) エステルのアセトン (3.6 mL) 溶液を添加し、室温で12時間攪拌した。反応終了後、THF (25 mL) 及び水 (25 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた2-[ビス(3-メトキシフェニルアミノ)]メチレンマロノニトリルは精製せず、次工程で用いた。

(工程3)

工程2にて得られた2-[ビス(3-メトキシフェニルアミノ)]メチレンマロノニトリルをエタノ

ール (25 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (0.35 mL, 11 mmol) を加え、室温で30分間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をTHF (20 mL) に溶解し、水 (10 mL)、飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=19/1) にて精製し、5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニルスルファニル)-1H-ピラゾール (0.38 g, 22%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (s, 3H), 4.43 (br s, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H).

(工程4)

実施例37の工程3に準じて、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニルスルファニル)-1H-ピラゾール (0.38 g, 1.6 mmol) と2-クロロベンゾチアゾール (0.22 mL, 1.7 mmol) より、化合物78 (0.25 g, 42%) を得た。

ESIMS m/z 380 ($M + H$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.78 (s, 3H), 6.95 (ddd, $J = 8.5, 2.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.43 (s, 2H); Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: C, 56.97; H, 3.45; N, 18.46. Found: C, 56.96; H, 3.24; N, 18.59.

実施例 79

[0163] 5-アミノ-(1-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メチルフェニルスルフィニル)-1H-ピラゾール (化合物79)

5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メチルフェニルスルファニル)-1H-ピラゾール (50 mg, 0.14 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に懸濁させ、メタクロロ過安息香酸 (60 mg, 0.35 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合物に10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後にクロロホルムにて抽出し、有機層を減圧濃縮して得られる粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/30) にて精製することにより、化合物79 (30 mg, 57%) を得た。

ESI-MS m/z 380 ($M+H$) $^+$; ^1H -NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.34 (s, 3H), 7.43–7.6

5 (m, 6H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 2H).

実施例 80

[0164] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-カルバモイル-3-(3-メチルフェニルチオ)-1H-ピラゾール(化合物80)

5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メチルフェニルチオ)-1H-ピラゾール(50 mg, 14 mmol)に硫酸(0.12 mL)を加え室温にて2時間反応させた。反応混合物を氷水に加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を減圧濃縮後、酢酸エチルにて結晶化することにより、化合物80(36 mg, 67%)を得た。

ESI-MS m/z 382 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 7.11-7.31 (m, 6H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

実施例 81

[0165] エチル 2-[5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メチルフェニルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル]-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(化合物81)

[ビス(3-メチルフェニルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(50 mg, 0.16 mmol)をエタノール(1.0 mL)に溶解し、エチル 2-ヒドラジノ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレート(72 mg, 0.44 mmol)を加えた。マイクロウェーブ反応装置(CEM社マイクロ波フオーカスト化学合成装置)にて110 °C、20分間反応させ、分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製することにより、化合物81(15 mg, 24%)を得た。

ESI-MS m/z 400 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-1.35 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 4H) 8.27 (s, 2H).

実施例 82

[0166] 5-アセチルアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メチルフェニルチオ)-1H-ピラゾール(化合物82)

5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メチルフェニルチオ)-1H-ピラゾール(20 mg, 0.06 mmol)をピリジン(0.30 mL)に溶解し、無水酢酸(10 μ L, 0.12

mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1.0 mg)を加え室温にて4時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出することにより化合物82(78 mg, 99%)を得た。

ESI-MS m/z 406 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.47-7.62 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 11.3 (s, 1H).

実施例 83

[0167] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-メチルフェニルチオ)-1H-ピラゾール(化合物83)

[ビス(4-メチルフェニルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.12 g, 0.37 mmol)をエタノール(1.0 mL)に溶解し、2-ヒドラジノベンゾチアゾール(72 mg, 0.44 mmol)を加えた。マイクロウェーブ反応装置(CEM社マイクロ波フォーカスド化学合成装置)にて150℃、1時間反応させることにより、化合物83(30 mg, 22%)を得た。

ESI-MS m/z 364 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.33 (s, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H).

実施例 84

[0168] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノフェニルチオ)-1H-ピラゾール(化合物84)

(工程1)

実施例78の工程1に準じ、3-メトキシチオフェノール(0.50 g, 3.3 mmol)、トリホスゲン(0.78 g, 2.6 mmol)、トリエチルアミン(0.45 mL, 3.9 mmol)およびジクロロメタン(14 mL)より、粗クロロチオギ酸-S-(3-ジメチルアミノフェニル)エステル(0.66 g)を得た。更に実施例78の工程2に準じ、前工程にて得られたクロロチオギ酸-S-(3-ジメチルアミノフェニル)エステル、1,1-ジメルカプト-2,2-ジシアノエチレンジカリウム(0.24 g, 1.3 mmol)、アセトン(2.5 mL)および水(1.0 mL)より、粗2-[ビス-[(3-ジメチルアミノ)フェニルチオ]メチレン}マロノニトリルを得た。実施例78の工程3に準じ、前工程にて得られた2-[ビス-[(3-ジメチルアミノ)フェニルチオ]メチレン}マロノニトリル、ヒドラジーン-水和物(0.16 mL, 3.3 mmol)およびエタノール(6.2 mL)より、化合物84(0.24 g, 57%)

を得た。

(工程2)

実施例37の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノフェニルチオ)-1H-ピラゾール(0.24 g, 0.93 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.13 mL, 1.0 mmol)、炭酸カリウム (0.64 g, 4.6 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (3.6 mL) より、化合物84 (0.21 g, 58%) を得た。

実施例 85

[0169] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物85)

(工程1)

実施例56の工程2の合成に準じ、3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ニトロベンゼン (0.50 g, 2.2 mmol) とメタノール (7.5 mL)、パラジウム-炭素 (0.05 g) および水素より、3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]アニリン (0.27 g, 62%) を得た。

[0170] ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.50 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 4.77-4.65 (m, 4H), 5.77-5.94 (m, 3H), 6.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

(工程2)

実施例56の工程3に準じ、3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]アニリン (0.27 g, 1.4 mmol) と[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.33 g, 1.9 mmol)、ヒドラジシー水和物 (0.13 mL, 2.7 mmol) およびエタノール(5.4 mL) より、5-アミノ-3-{3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル}アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.42 g, 100%)を得た。
更に実施例56の工程4に準じ、5-アミノ-3-{3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]フェニル}アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.42 g, 1.4 mmol)と2-クロロベンゾチアゾール (0.27 mL, 2.1 mmol)、炭酸カリウム (1.1 g, 8.2 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (8.3 mL) より、化合物85 (0.13 g, 22%) を得た。

ESIMS m/z 436 (M+H) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.61 (td, J = 6.2, 5.3 Hz, 4H), 4.77 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 6.28 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

H), 8.26 (s, 2H), 8.83 (s, 1H); Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}N_7O_2S$: C, 57.92; H, 4.86; N, 22.51. Found: C, 57.77; H, 4.70; N, 22.49.

実施例 86

[0171] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物86)

実施例73の工程2に準じ、5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-5-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-2H-ピラゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.10 g, 0.22 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL)、メタンスルホンクロリド (0.022 mL, 0.28 mmol) およびモルホリン (0.38 mL, 4.3 mmol) より、未精製のtert-ブチル 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]カルバマートを得た。実施例73の工程3に準じ、前工程にて得られたtert-ブチル 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]カルバマートとメタノール (2.3 mL)、ジクロロメタン (1.5 mL) および3.0 mol/L の塩酸 (1.2 mL) より、化合物86 (36 mg, 39%) を得た。

ESIMS m/z 432 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (br t, J = 4.3 Hz, 4 H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.88 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.90 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H); Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}N_7OS \cdot 0.1 \text{ EtOAc}$: C, 61.15; H, 4.97; N, 22.49. Found: C, 60.80; H, 4.83; N, 22.27.

実施例 87

[0172] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(メトキシメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物87)

化合物70 (0.13 g, 0.36 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.6 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (0.053 mL, 0.68 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。その後、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (2.1 mL, 11 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル (10 mL)、テトラヒドロフラン (8.0 mL)、飽和塩化ア

ンモニウム水溶液 (18 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (18 mL) で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 9/1) した後、(クロロホルム/メタノール = 10/1) でトリチュレーションし、化合物87 (42 mg, 31%) を得た。

ESIMS m/z 377 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.33 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.88 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.15 (s, 1H).

実施例 88

[0173] 5-アミノ-4-シアノ-1-[4,6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル]-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物88)

実施例8の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.44 mmol) と炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に懸濁させ、2-ブロモ-4,6-ジフルオロベンゾチアゾール (0.16 g, 0.65 mmol) を加えた。40°Cにて5時間攪拌し、反応溶液に水を加えて粗結晶を得た。得られた粗結晶をメタノールで洗浄することにより化合物88 (0.11 g, 63%) を得た。

ESIMS m/z : 399 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.78 (s, 3H), 6.51 (td, J = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 7.12–7.21 (m, 2H), 7.42–7.50 (m, 2H), 7.86–7.90 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 9.16 (s, 1H).

実施例 89

[0174] エチル 2-[3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノフェニル]アセタート (化合物89)

(工程1)

2-(3-アミノフェニル)酢酸 (6.6 g, 44 mmol) をエタノール (0.13 L) に溶解し、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (8.2 g, 48 mmol) を加え、8時間加熱還流した。室温に降温後、濃硫酸 (1.4 mL, 44 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後に減圧濃縮し、酢酸エチル (0.20 L)、2.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.20 L) を加え分液し、有機層を水 (0.10 L) および飽和食塩水 (0.10 L) の混合溶液と

飽和食塩水 (0.20 L) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 19/1) し、エチル 2-[3-(2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニル)アミノフェニル]アセタート (11 g, 86%) を得た。

ESIMS m/z 302 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.13–7.24 (m, 3H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

(工程2)

エチル 2-[3-(2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニル)アミノフェニル]アセタート (11 g, 37 mmol) をエタノール (0.11 L) に溶解し、ヒドラジーン水和物 (8.2 g, 48 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後に減圧濃縮し、水 (5.0 mL) を加え晶析ろ過した。得られた結晶を50° Cでエタノール (0.10 L) に溶解し、室温に降温して再結晶し、エチル 2-[3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノフェニル]アセタート (5.1 g, 48%) を得た。

ESIMS m/z 286 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.52 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.65 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

(工程3)

エチル 2-[3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノフェニル]アセタート (4.9 g, 17 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (73 mL) に溶解し、2-クロロベンゾチアゾール (2.2 mL, 19 mmol) および炭酸カリウム (12 g, 85 mmol) を加え、70° Cで2時間攪拌した。反応終了後、水 (50 mL) を加え晶析し、水およびエタノールで結晶を洗浄することにより、化合物89 (5.0 g, 70%) を得た。

ESIMS m/z 419 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.63 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.84 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.64 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8

.29 (s, 2H), 9.15 (s, 1H).

実施例 90

[0175] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]メチル)フェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物90)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.038 mL, 0.50 mmol)、(2-ヒドロキシエチル)メチルアミン(0.44 mL, 5.5 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物90 (91 mg, 79%) を得た。

ESIMS m/z 420 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.56 (td, J = 6.2, 5.1 Hz, 2H), 4.37 (br t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.88 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.11 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₁H₂₁N₇O₂: C, 60.12; H, 5.05; N, 23.37. Found: C, 59.82; H, 4.89; N, 23.29.

実施例 91

[0176] 5-アミノ-4-シアノ-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物91)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (5.0 g, 40.6 mmol)、m-アニシジン (6.9 g, 40.6 mmol) 及びエタノール (80 mL) より2-[(3-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (8.9 g, 86%) を得た。

ESIMS m/z: 244 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 6.90 (s, 3H), 10.4 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (8.9 g, 36.3 mmol) とヒドラジン一水和物 (2.1 mL, 43.5 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (6.0 g, 72%) を得た。

ESIMS m/z: 230 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.69 (s, 3H), 6.25 (s, 2

H), 6.34 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.00–7.09 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.44 mmol)、2-ブロモ-4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール (0.26 g, 0.52 mmol)、炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) より5-アミノ-1-{4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル}-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.12 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z : 643 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.33 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.08–7.44 (m, 12H), 7.52–7.55 (m, 4H), 9.19 (s, 1H).

(工程4)

工程3にて得られた5-アミノ-1-{4-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル}-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.13 g, 0.20 mmol)をテトラヒドロフラン (1 mL)に溶解させ、70% テトラブチルアンモニウムフロリド (80 μ L, 0.21 mmol)を加えて1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 95/5)にて精製し、ジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより化合物91 (0.051 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z : 407 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.27–4.35 (m, 2H), 4.94 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.13–7.19 (m, 3H), 7.35–7.46 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 12.65 (s, 1H).

実施例 92

[0177] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)

アミノ-1H-ピラゾール(化合物92)

(工程1)

[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (6.6 g, 39.0 mmol)、4-フルオロ-*m*-アニシジン (5.0 g, 35 mmol) にエタノール (50 mL) を加え、80°C で5時間攪拌した。室温にてヒドラジーン-水和物 (2.6 mL, 53 mmol) を加え、50°C で2時間攪拌した。反応溶液に水を加えて得た粗結晶をエタノールにてリサラリーすることにより5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (6.1 g, 70%) を得た。

ESIMS m/z : 248 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.77 (s, 3H), 6.27 (s, 2H), 6.95–7.06 (m, 2H), 7.33 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.70 g, 2.8 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.44 mL, 3.4 mmol)、炭酸カリウム (1.6 g, 11 mmol) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 mL) より化合物92 (0.58 g, 54%) を得た。

ESIMS m/z : 381 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMF-*d*₇) δ 3.90 (s, 3H), 7.08–7.18 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 9.17 (s, 1H).

実施例 93

[0178] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物93)

(工程1)

2-クロロ-5-ニトロフェノール (2.0 g, 12 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (40 mL) に溶解し 0 °C で水素化ナトリウム (0.92 g, 23 mmol) を加えて攪拌した。混合液を室温で攪拌後、超音波で懸濁させ、0°C にして 2-クロロ-*N,N*-ジメチルエチルアミン塩酸塩 (1.8 g, 13 mmol) を加えて室温で15時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル (30 mL)、水 (30 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) にて精製し、4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)ニトロベンゼン(

0.58 g, 21%)を得た。

ESIMS m/z: 245 (M+H)⁺

(工程2)

工程1にて得られた4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)ニトロベンゼン(0.58 g, 2.4 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、二塩化スズ(2.7 g, 12 mmol)を加えて1時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル(20 mL)、水(20 mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し残渣を得た。この残渣をエタノール(8.0 mL)に溶解し、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.40 g, 2.4 mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し残渣を得た。この残渣をエタノール(8.0 mL)に溶解し、ヒドラジン一水和物(0.38 mL, 7.8 mmol)を加え、10分間60 °Cで加熱した。反応終了後、室温で15時間攪拌し、析出した結晶を濾取して減圧下で乾燥し、5-アミノ-3-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.42 g, 55%)を得た。

ESIMS m/z: 319 (M-H)⁻

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-3-[4-クロロ-3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.41 g, 1.3 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.10 mL, 0.97 mmol)、炭酸カリウム(0.54 g, 3.9 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8.0 mL)より化合物93(0.024 g, 4%)を得た。

ESIMS m/z: 452 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.89 (s, 6H), 3.31 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 7.08-7.25 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.31 (br s, 2H), 9.14 (br s, 1H).

実施例 94

[0179] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物94)

化合物70(0.10 g, 0.28 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液にメタンス

ルホニルクロリド (0.032 mL, 0.41 mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。更に、メタンスルホニルクロリド (0.011 mL, 0.14 mmol)を加えて30分間室温で攪拌後、ピペリジン (0.55 mL, 5.5 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌後に水を加えて反応を停止し、テトラヒドロフランで抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 9/1) し、結晶化 (クロロホルム/メタノール = 20/1)することにより、化合物94 (0.023 g, 19%) を得た。

ESIMS m/z 430 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33–1.45 (m, 2H), 1.45–1.59 (m, 4H), 2.30–2.43 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 6.85 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.89 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.10 (s, 1H).

実施例 95

[0180] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[(2-ヒドロキシエチル)イソプロピルアミノ]メチルフェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物95)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.043 mL, 0.55 mmol)、(2-ヒドロキシエチル)イソプロピルアミン (0.62 mL, 5.5 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物95 (0.083 g, 68%) を得た。

ESIMS m/z 448 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.44–2.56 (m, 2H), 2.92 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 6.8, 5.4 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.91 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.08 (s, 1H); Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}N_7O_5 \cdot 0.1 EtOAc \cdot 0.3 H_2O$: C, 60.86; H, 5.76; N, 21.23. Found: C, 60.65; H, 5.54; N, 21.14.

実施例 96

[0181] 2-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノフェニル}酢酸 (化合物96)

化合物89 (2.0 g, 4.8 mmol) をテトラヒドロフラン (35 mL) に溶解し、2.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (60 mL) を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、3.0 mol/L 塩酸 (0.19 L)、テトラヒドロフラン (170 mL) および飽和食塩水 (50 mL) を加え分液し、有機層を水 (0.10 L) および飽和食塩水 (0.10 L) の混合溶液と飽和食塩水 (0.20 L) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムでトリチュレーションして、化合物96 (1.7 g, 90%) を得た。

ESIMS m/z 391 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.54 (s, 2H), 6.84 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.62 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 12.34 (br s, 1H).

実施例 97

[0182] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物97)

(工程1)

4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)アニリン (1.0 g, 6.4 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.1 g, 6.4 mmol) を加え、3時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧留去し残渣を得た。この残渣にエタノールを加えて懸濁させて15時間攪拌した。懸濁液を濾取して乾燥し2-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリルを得た。更に、得られた2-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリルをエタノールに溶解し、ヒドラジーン-水和物 (1.0 mL, 21 mmol) を加え、1時間60 °Cで加熱した。反応終了後、室温で15時間攪拌し、析出した結晶を濾取して乾燥し、5-アミノ-3-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (1.0 g, 60%) を得た。

ESIMS m/z : 262 ($M-H$)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-3-[4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (1.0 g, 3.8 mmol)、2-クロロベンゾチアゾ

ール (0.49 mL, 3.8 mmol)、炭酸カリウム (2.1 g, 15 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) より化合物 97 (0.694 g, 46%) を得た。

ESIMS m/z: 262 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.56 (br s, 2H), 5.39 (br s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.31 (br s, 2H), 9.35 (s, 1H).

実施例 98

[0183] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物 98)

実施例 4 の工程 3 に準じ、実施例 91 の工程 2 にて得られた 5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.61 mmol)、2-ブロモ-5-メチルベンゾチアゾール (0.17 g, 0.73 mmol)、炭酸カリウム (0.42 g, 3.0 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) より化合物 98 (0.036 g, 16%) を得た。

ESIMS m/z: 377 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 99

[0184] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物 99)

実施例 4 の工程 3 に準じ、実施例 92 の工程 1 にて得られた 5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.026 g, 0.11 mmol)、2-ブロモ-4-メトキシベンゾチアゾール (0.031 g, 0.13 mmol)、炭酸カリウム (0.073 g, 0.53 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) より化合物 99 (0.014 g, 33%) を得た。

ESIMS m/z: 410 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.18 (s, 1H).

実施例 100

[0185] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イ

ルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物100)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.023 mL, 0.30 mmol)、1-フェニルピペラジン (0.42 mL, 2.8 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物100 (0.088 g, 63%) を得た。

ESIMS m/z 507 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.57 (br s, 4H), 3.19 (br s, 4H), 3.53 (s, 2H), 6.76 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.86–6.97 (m, 3H), 7.14–7.29 (m, 3H), 7.34 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.84–7.94 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H); Anal. Calcd for C₂₈H₂₆N₆S: C, 66.38; H, 5.17; N, 22.12. Found: C, 66.44; H, 4.81; N, 22.18.

実施例 101

[0186] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジン-1-イルメチル]フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物101)

実施例87の合成に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (23 μ L, 0.30 mmol)、1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジン (0.48 g, 2.8 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物101 (0.036 g, 25%) を得た。

ESIMS m/z 517 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07 (s, 6H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30–2.53 (m, 10H), 3.45 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 6.85 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 102

[0187] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物102)

化合物97 (0.10 g, 0.25 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (0.078 mL, 1.01 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。次いで、モルホリン (0.26 mL, 3.0 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌させた。反応終了後、酢酸エチル (30 mL)、水 (30 mL) を加えて分液し、有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にエタノールを加えて懸

濁させて、15時間攪拌し、濾取して乾燥し、化合物102 (0.081 g, 69%)を得た。

ESIMS m/z: 464 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.98 (s, 2H), 2.95-3.10 (m, 4H), 3.71-3.90 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.39 (br s, 2H), 9.10 (s, 1H).

実施例 103

[0188] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物103)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.0 g, 5.9 mmol)、4-クロロアニリン (0.75 g, 5.9 mmol) 及びエタノール (20 mL) より2-[(4-クロロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.69 g, 47%)を得た。

ESIMS m/z: 248 (M-H)⁻

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(4-クロロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (0.67 g, 2.70 mmol) とヒドラジニー水和物 (0.43 mL, 8.9 mmol) より5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.58 g, 92%)を得た。

ESIMS m/z: 232 (M-H)⁻

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-3-(4-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.23 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.55 g, 4.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) より化合物103 (0.21 g, 57%)を得た。

ESIMS m/z: 365 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.32 (br s, 2H), 9.29 (br s, 1H).

実施例 104

[0189] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物104)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、4-メトキシアニリン(0.72 g, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(4-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.96 g, 67%)を得た。

ESIMS m/z: 244 (M-H)⁻

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(4-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(0.95 g, 3.9 mmol)とヒドラジーン水和物(0.62 mL, 13 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.68 g, 76%)を得た。

ESIMS m/z: 228 (M-H)⁻

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.23 g, 1.00 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.55 g, 4.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)より化合物104(0.17 g, 48%)を得た。

ESIMS m/z: 361 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.99 (s, 3H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.32 (br s, 2H), 9.20 (br s, 1H).

実施例 105

[0190] 5-アミノ-1-(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物105)

(工程1)

1-ベンジル-2-クロロ-1H-ベンゾイミダゾール(0.10 g, 0.41 mmol)にトリエチレングリコールモノメチルエーテル(3.0 mL)、フッ化セシウム(0.063 g, 0.41 mmol)、2,6-ル

チジン (0.053 mL, 0.45 mmol)、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.094 g, 0.41 mmol)を加えて130°Cにて72時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 95 / 5)にて精製し、化合物105 (21 mg, 12%)を得た。

ESIMS m/z: 434 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.71 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.90-6.99 (m, 5H), 7.14-7.16 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

実施例 106

[0191] 5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1-(ナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物106)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.44 mmol)、2-ブロモナフト[1,2-d]チアゾール (0.17 g, 0.65 mmol)、炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL)より化合物106 (0.035 g, 19%)を得た。

ESIMS m/z: 413 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 3H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H).

実施例 107

[0192] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミノ]メチル}フェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物107)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.032 mL, 0.41 mmol)、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチルアミン (0.28 mL, 2.8 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物107 (47 mg, 38%)を得た。

ESIMS m/z 450 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.36-3.56 (m, 6H), 3.72 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 6.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (br t,

J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.09 (s, 1H).

実施例 108

[0193] 2-[3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノフェニル]-N,N-ジメチルアセトアミド (化合物108)

化合物96 (0.10 g, 0.26 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (0.20 mL) およびテトラヒドロフラン (1.6 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (0.042 g, 0.31 mmol)、2.0 mol/L ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (0.19 mL, 0.38 mmol) およびN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.059 g, 0.31 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 19/1)、テトラヒドロフランでトリチュレーションし、化合物108 (0.069 g, 65%) を得た。

ESIMS m/z 418 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.86 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 6.82 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.14 (s, 1H).

実施例 109

[0194] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(チオモルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物109)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.023 mL, 0.30 mmol)、チオモルホリン (0.26 mL, 2.8 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物109 (0.11 g, 87%) を得た。

ESIMS m/z 448 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.61-2.72 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 6.85 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H); Anal.

Calcd for $C_{22}H_{21}N_7S$: C, 59.04; H, 4.73; N, 21.91. Found: C, 58.66; H, 4.48; N, 21.72.

実施例 110

[0195] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物110)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.042 g, 0.18 mmol)、2-ブromo-6,7-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-f][1,3]ベンゾチアゾール(0.075 g, 0.28 mmol)、炭酸カリウム(0.13 g, 0.92 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)より化合物110(0.013 g, 17%)を得た。

ESIMS m/z: 421 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 (s, 3H), 4.30 (s, 4H), 6.50 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 9.08 (s, 1H).

実施例 111

[0196] 5-アミノ-1-(6-ブチルベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物111)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.05 g, 0.22 mmol)、2-ブromo-6-ブチルベンゾチアゾール(0.071 g, 0.26 mmol)、炭酸カリウム(0.15 g, 1.1 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)より化合物111(0.016 g, 18%)を得た。

ESIMS m/z: 419 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.33 (td, J = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 112

[0197] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[4-クロロ-3-(メトキシメチル)フェニル]アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物112)

化合物97 (0.10 g, 0.252 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解し、メタンスルホンクロライド(0.078 mL, 1.0 mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。次いで、ナトリウムメトキシド 28%メタノール溶液(1.46 mL, 7.56 mmol)を加えて、室温で2時間攪拌させた。反応終了後、酢酸エチル(30 mL)、水(30 mL)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、化合物112 (0.39 g, 38%)を得た。

ESIMS m/z: 409 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.60 (s, 3H), 3.98 (br s, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (br s, 2H), 9.40 (s, 1H).

実施例 113

[0198] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物113)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol)とメタンスルホンクロライド(0.023 mL, 0.30 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン (0.28 g, 2.8 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物113 (0.10 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z 446 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.45 (qd, J = 9.6, 3.5 Hz, 2H), 1.73 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.06 (br t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.38-3.53 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 4.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.85 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.10 (s, 1H).

実施例 114

[0199] エチル 3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノベンゾエート(化合物114)

(工程1)

実施例89の工程1に準じ、3-アミノ安息香酸 (1.0 g, 7.3 mmol)、[ビス(メチルチオ)

メチレン] プロパンジニトリル (1.4 g, 8.0 mmol)、濃硫酸 (0.68 mL, 22 mmol) およびエタノール (20 mL) より、エチル 3-(2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニルアミノ)ベンゾエート (0.48 g, 23%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.46 (dt, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 7.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (dt, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H).

(工程2)

実施例89の工程2に準じ、工程1にて得られたエチル 3-(2,2-ジシアノ-1-メチルスルファニルビニルアミノ)ベンゾエート (0.21 g, 0.73 mmol)、ヒドラジノー水和物 (0.036 mL, 0.73 mmol) およびエタノール (2.1 mL) より、エチル 3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノベンゾエート (0.19 g, 95%) を得た。

ESIMS m/z 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 11.24 (s, 1H).

(工程3)

実施例89の工程3に準じ、工程2にて得られたエチル 3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノベンゾエート (0.16 g, 0.59 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.084 mL, 0.65 mmol)、炭酸カリウム (0.41 g, 2.9 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.4 mL) より、化合物114 (80 mg, 34%) を得た。

ESIMS m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.40 (br t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.91 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (br dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.07 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.45 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.45 (s, 1H).

実施例 115

[0200] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-[(2-メトキシエチル)メチルアミノ]メチル)フェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物115)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (0.024 mL, 0.30 mmol) を加え、室温で2時間

攪拌した。その後、(2-メトキシエチル)メチルアミン(0.30 mL, 2.8 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 19/1) した後、クロロホルムでトリチュレーションし、化合物115 (0.083 g, 69%) を得た。

ESIMS m/z 434 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (s, 3H), 2.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.49 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 6.86 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.90 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 116

[0201] 2-[5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゾチアゾール-6-スルホンアミド (化合物116)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.44 mmol)、2-ブロモベンゾチアゾール-6-スルホンアミド (0.15 g, 0.52 mmol)、炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) より化合物116 (0.063 g, 33%) を得た。

ESIMS m/z : 440 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (s, 3H), 6.46 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.51 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83-7.86 (m, 3H), 8.43 (s, 1H).

実施例 117

[0202] 5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1-(4,5,6-トリフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール (化合物117)

実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.44 mmol) と炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁させ、2-ブロモ-4,5,6-トリフルオロベンゾチアゾール (0.13 g, 0.48 mmol) を加えた。40°Cにて5時間攪拌し、反応溶液に水を加えて粗結晶を得た。

。得られた粗結晶をメタノールで洗浄することにより化合物117 (0.16 g, 89%)を得た。
 ESIMS m/z : 417 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.78 (s, 3H), 6.53 (dt, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 9.20 (s, 1H).

実施例 118

[0203] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(2-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物118)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.0 g, 5.9 mmol)、2-クロロアニリン (0.62 g, 5.9 mmol) 及びエタノール (20 mL) より2-[(2-クロロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、上記にて得られた2-[(2-クロロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン水和物 (0.93 mL, 19 mmol) 及びエタノール (20 mL) より5-アミノ-3-(2-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.83 g, 61%)を得た。

ESIMS m/z : 232 ($M-H$)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-3-(2-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.23 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.55 g, 4.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) より化合物118 (0.16 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z : 365 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25–7.48 (m, 4H), 7.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H), 9.38 (br s, 1H).

実施例 119

[0204] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物119)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、3-トリフルオロメトキシアニリン(0.79 mL, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(3-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、得られた2-[(3-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン水和物(0.94 mL, 19 mmol)及びエタノール(20 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.89 g, 53%)を得た。

ESIMS m/z: 282 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(トリフルオロメチルオキシ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.28 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.55 g, 4.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)より化合物119(0.071 g, 17%)を得た。

ESIMS m/z: 415 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30-7.57 (m, 4H), 7.60-7.80 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H), 9.01 (br s, 1H).

実施例 120

[0205] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物120)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、3-クロロアニリン(0.62 mL, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(3-クロロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3-クロロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン水和物(0.94 mL, 19 mmol)より5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.64 g, 47%)を得た。

ESIMS m/z: 232 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-3-(3-クロロフェニル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.23 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.55 g, 4.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) より化合物120 (0.081 g, 22%)を得た。

ESIMS m/z: 365 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (br s, 2H), 9.38 (s, 1H).

実施例 121

[0206] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物121)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (3.7 g, 22 mmol)、5-メトキシ-2-メチルアニリン (3.0 g, 22 mmol) 及びエタノール (50 mL) より2-[(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (3.7 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 258 (M-H)⁻

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル (1.5 g, 5.2 mmol) とヒドラジーン水和物 (0.83 mL, 17 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾールを得た。続いて、実施例4の工程3に準じ、上記にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール、2-クロロベンゾチアゾール (0.54 mL, 41 mmol)、炭酸カリウム (0.57 g, 4.1 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) より化合物121 (0.010 g, 6%)を得た。

ESIMS m/z: 375 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H),

8.30 (br s, 2H), 9.38 (br s, 1H).

実施例 122

[0207] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(2-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物122)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、2-メトキシアニリン(0.72 g, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(2-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(2-メトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジノー水和物(0.93 mL, 19 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(2-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.54 g, 41%)を得た。

ESIMS m/z: 228 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(2-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.050 g, 0.22 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.023 mL, 0.17 mmol)、炭酸カリウム(0.12 g, 0.87 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物122(0.024 g, 31%)を得た。

ESIMS m/z: 361 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.68 (s, 3H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H), 9.10 (br s, 1H).

実施例 123

[0208] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルフェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物123)

実施例86に準じ、化合物70(0.10 g, 0.28 mmol)とメタンサルホニルクロリド(0.023 mL, 0.30 mmol)、1-メチルピペラジン(0.31 mL, 2.8 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)より、化合物123(51 mg, 42%)を得た。

ESIMS m/z 445 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.15 (s, 3H), 2.27-2.48 (

m, 8H), 3.44 (s, 2H), 6.86 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.11 (s, 1H); Anal. Calcd for $C_{23}H_{24}N_8S \cdot 0.1 H_2O$: C, 61.89; H, 5.46; N, 25.10. Found: C, 61.73; H, 5.12; N, 25.20.

実施例 124

[0209] 2-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノフェニル}-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド (化合物124)

実施例108に準じ、化合物96 (0.10 g, 0.26 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.042 g, 0.31 mmol)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.059 g, 0.31 mmol)、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (0.055 mL, 0.51 mmol)、N,N-ジメチルアセトアミド (0.2 mL) およびテトラヒドロフラン (1.8 mL) より、化合物124 (0.043 g, 37%) を得た。

ESIMS m/z 462 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.87 and 3.04 (s, 3H), 3.28 and 3.32 (s, 3H), 3.40–3.56 (m, 4H), 3.67 and 3.69 (s, 2H), 6.75–6.85 (m, 1H), 7.23 and 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44–7.55 (m, 2H), 7.63 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 125

[0210] 5-アミノ-3-(3-アミノメチルフェニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物125)

(工程1)

化合物70 (0.30 g, 0.83 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) に溶解し、メタンスルホンクロリド (0.080 mL, 1.0 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) の混合溶液と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。このクロロメチル体をN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) に溶解し、水 (0.20 mL)

)に溶解したアジ化ナトリウム (0.070 g, 1.1 mmol) を加え、室温で1.5 h 攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 19/1) し、5-アミノ-3-(3-アジドメチルフェニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.27 g, 83%) を得た。

ESIMS m/z 388 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 4.45 (s, 2H), 6.93 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 2H), 7.52 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.90 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.08 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 9.25 (s, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた5-アミノ-3-(3-アジドメチルフェニル)アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.27 g, 0.69 mmol) をテトラヒドロフラン (2.5 mL) およびメタノール (2.5 mL) に溶解し、パラジウム-炭素 (50 mg) を加え水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応終了後、ろ過によりパラジウム-炭素を除去し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解し、3.0 mol/L 塩酸 (80 mL) を加え分液し、更に水層を2.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.16 L) およびテトラヒドロフラン (0.20 L) を加えて分液した。有機層を水 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) の混合溶液と飽和食塩水 (0.10 L) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランでトリチュレーションし、化合物125 (0.055 g, 15%) を得た。

ESIMS m/z 362 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (s, 2H), 6.93 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例 126

[0211] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物126)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、3,5-ジメトキシアニリン(0.90 g, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、上記にて得られた2-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン水和物(0.93 mL, 19 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.93 g, 61%)を得た。

ESIMS m/z: 258 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.26 g, 1.00 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.55 g, 4.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)より化合物126(0.26 g, 67%)を得た。

ESIMS m/z: 391 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 6H), 6.10 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (br s, 2H), 9.69 (s, 1H).

実施例 127

[0212] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物127)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、3,4-ジメトキシアニリン(0.90 g, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、上記にて得られた2-[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン水和物(0.94 mL, 19 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(1.3 g, 87%)を得た。

ESIMS m/z: 258 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.26 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.14 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.55 g, 4.00 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) より化合物127 (0.16 g, 42%)を得た。

ESIMS m/z: 391 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.89 (br s, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H).

実施例 128

[0213] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物128)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.0 g, 5.9 mmol)、4-フルオロアニリン (0.66 g, 5.9 mmol) 及びエタノール (20 mL) より2-[(4-フルオロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、上記にて得られた2-[(4-フルオロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン一水和物 (0.94 mL, 19 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.91 g, 71%)を得た。

ESIMS m/z: 261 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.22 g, 1.00 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.13 mL, 1.0 mmol)、炭酸カリウム (0.55 g, 4.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) より化合物128 (0.13 g, 38%)を得た。

ESIMS m/z: 349 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30-7.50 (m, 3H), 7.60-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.36 (br s, 2H), 9

.20 (br s, 1H).

実施例 129

[0214] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4,6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(ピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物129)

実施例88の工程2に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.05 g, 0.18 mmol)、2-ブロモ-4,6-ジフルオロベンゾチアゾール(0.053 g, 0.21 mmol)、炭酸カリウム(0.098 g, 0.71 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)より化合物129(0.06 g, 75%)を得た。

ESIMS m/z: 452 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.58-1.65 (m, 6H), 3.18 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 6.53 (td, J = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.96 (s, 1H).

実施例 130

[0215] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-イソプロピルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物130)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、3-イソプロピルアニリン(0.50 g, 3.7 mmol)と[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.69 g, 4.1 mmol)、ヒドラジノー水和物(0.36 mL, 7.4 mmol)およびエタノール(10 mL)より、5-アミノ-4-シアノ-3-(3-イソプロピルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.57 g, 63%)を得た。

ESIMS m/z 242 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.68-2.86 (m, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.64 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).

(工程2)

実施例92の工程2に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-イソプロピルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.26 g, 1.1 mmol)と2-クロロベンゾチアゾール(0.15 mL, 1.2 mmol)、炭酸カリウム(0.75 g, 5.4 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3.9 mL)より、化合物130(0.046 g, 11%)を得た。

ESIMS m/z 375 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H),

2.79–2.96 (m, 1H), 6.82 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.44–7.56 (m, 2H), 7.66 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.05 (s, 1H); Anal. Calcd for $C_{20}H_{18}N_6S$: C, 64.15; H, 4.85; N, 22.44. Found: C, 64.08; H, 4.55; N, 22.46.

実施例 131

[0216] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(メチルチオメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物131)

実施例87に準じ、化合物70 (0.30 g, 0.83 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.083 mL, 1.1 mmol)、ナトリウムチオメトキシド (0.58 g, 8.3 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (6.0 mL) より、化合物131 (0.28 g, 87%) を得た。

ESIMS m/z 393 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.02 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.88 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.15 (s, 1H).

実施例 132

[0217] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物132)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.023 mL, 0.30 mmol)、チオモルホリン-1,1-ジオキシド (0.37 g, 2.8 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物132 (0.11 g, 85%) を得た。

ESIMS m/z 480 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.87–2.99 (m, 4H), 3.12–3.22 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 6.89 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.12 (s, 1H).

実施例 133

[0218] 2-[3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノフェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアセトアミド(化合物133)

実施例108に準じ、化合物96 (0.10 g, 0.26 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.042 g, 0.31 mmol)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.059 g, 0.31 mmol)、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン (0.043 mL, 0.33 mmol)、N,N-ジメチルアセトアミド (0.2 mL) およびテトラヒドロフラン (1.8 mL) より、化合物133 (0.067 g, 55%) を得た。

ESIMS m/z 475 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13 and 2.15 (s, 6H), 2.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 and 3.01 (s, 3H), 3.39 and 3.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.65 and 3.68 (s, 2H), 6.81 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.90 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.13 and 9.14 (s, 1H).

実施例 134

[0219] メチル 1-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノベンジル}ピペリジン-4-カルボキシレート (化合物134)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol)とメタンスルホニルクロリド (0.023 mL, 0.30 mmol)、メチルイソニペコテート (0.37 mL, 2.8 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物134 (0.067 g, 50%) を得た。

ESIMS m/z 488 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.88 (m, 4H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.82 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.84 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 135

[0220] N-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノベンジル}メタンスルホンアミド (化合物135)

化合物70 (0.020 g, 0.055 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (0.012 mL, 0.15 mmol) および炭酸カリウム (0.054 g, 0.39 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄

、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールでトリチュレーションし、化合物135 (0.016 g, 65%) を得た。

ESIMS m/z 440 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.90 (s, 3H), 4.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.92 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.63–7.70 (m, 2H), 7.90 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.21 (s, 1H).

実施例 136

[0221] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(ピリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物136)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.90 g, 5.3 mmol)、3-アミノピリジン (0.50 g, 5.3 mmol) 及びエタノール (15 mL) より3,3-ビス(メチルチオ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)アクリロニトリル (0.50 g, 43%) を得た。

ESIMS m/z : 217 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.57 (s, 3H), 7.48 (ddd, J = 8.2, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.8, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 10.72 (s, 1H).

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた3,3-ビス(メチルチオ)-2-(ピリジン-3-イルアミノ)アクリロニトリル (0.50 g, 2.3 mmol) とヒドラジーン一水和物 (0.13 mL, 2.8 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-(ピリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.41 g, 89%) を得た。

ESIMS m/z : 201 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.32 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

(工程3)

工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(ピリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.50 mmol) と炭酸カリウム (0.35 g, 2.5 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) に懸濁させ、2-クロロベンゾチアゾール (0.078 mL, 0.60 mmol) を加えた。80°C にて3.0時間攪拌し、反応溶液に水を加えて粗結晶を得た。得られた粗結晶をN,N-ジメ

チルホルムアミド-水(10 : 1)の混合溶媒にて再結晶し、さらに得られた結晶をエタノールでリストラリーすることにより化合物136(0.077 g, 46%)を得た。

ESIMS m/z : 334 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.42 (m, 2H), 7.52 (dt, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).

実施例 137

[0222] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(メタンスルホニルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物137)

化合物131 (50 mg, 0.13 mmol) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (0.12 g, 0.45 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、2.0 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) および 飽和食塩水 (5.0 mL) を加え分液し、有機層を水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) の混合溶液と飽和食塩水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランでトリチュレーションし、化合物137 (0.035 g, 65%) を得た。

ESIMS m/z 425 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.50 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.00 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (br t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.77 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 9.28 (s, 1H).

実施例 138

[0223] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(ピペラジン-1-イル)メチルフェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物138)

実施例87に準じ、化合物70 (0.10 g, 0.28 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.023 mL, 0.30 mmol)、ピペラジン (0.71 g, 8.3 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より、化合物138 (0.035 g, 29%) を得た。

ESIMS m/z 431 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27-2.38 (m, 4H), 2.71 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 6.86 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 7

.6 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H).

実施例 139

[0224] N-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノベンジル}-N-メチルメタンスルホンアミド (化合物139)

化合物70 (0.50 g, 1.4 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (0.15 mL, 1.9 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。その後、40%メチルアミン水溶液 (2.4 mL, 28 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (50 mL)、水 (20 mL) および飽和食塩水 (20 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (40 mL) で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 19/1) し、5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール (0.60 g, HPLC area: 81%) を得た。一部の5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール (0.15 g) をN,N-ジメチルアセトアミド (3.0 mL) に溶解し、メタンスルホニルクロリド (0.062 mL, 0.80 mmol) および炭酸カリウム (0.28 g, 2.0 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、テトラヒドロフラン (20 mL)、水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) を加え分液し、有機層を飽和食塩水 (20 mL) で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (クロロホルム/メタノール = 19/1) し、化合物139 (0.057 g, 36%, 2 steps) を得た。

ESIMS m/z 454 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.90 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.90 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 9.25 (s, 1H).

実施例 140

[0225] 2-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミ

ノフェニル}-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド (化合物140)

実施例108に準じ、化合物96 (0.05 g, 0.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (0.021 g, 0.16 mmol)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.029 g, 0.16 mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミン (0.038 mL, 0.26 mmol) およびテトラヒドロフラン (1.0 mL) より、化合物140 (0.027 g, 42%) を得た。

ESIMS m/z 506 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.38-3.58 (m, 8H), 3.71 (s, 2H), 6.79 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.62 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.05 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 141

[0226] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5,6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物141)

実施例88に準じ、実施例91の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.16 g, 0.72 mmol)、2-ブロモ-5,6-ジフルオロベンゾチアゾール (0.20 g, 0.79 mmol)、炭酸カリウム (0.40 g, 2.86 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) より化合物141 (0.088 g, 31%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 6.52 (dt, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.98 (dd, $J = 11.2, 7.3$ Hz, 1H), 8.21-8.28 (m, 3H), 9.15 (s, 1H).

実施例 142

[0227] 5-アミノ-1-[5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物142)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.15 g, 0.67 mmol)、2-ブロモ-5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール (0.27 g, 0.79 mmol)、炭酸カリウム (0.37 g, 2.7 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) より化合物142 (0.098 g, 29%) を得た。

ESIMS m/z : 495 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 6.52 (m, 1H), 6.93-7.55 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.15 (s, 1H).

実施例 143

[0228] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物143)

(工程1)

4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸(4.9 g, 31 mmol)をテトラヒドロフラン(0.10 L)に溶解し、次いでトリフェニルホスフィン(16 g, 63 mmol)、アゾジカルボン酸ジエチル(11 g, 63 mmol)及び2-メトキシエタノール(5.4 mL, 69 mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル(0.10 L)、水(0.10 L)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸-2-メトキシエチルエステル(8.0 g, 93%)を得た。

ESIMS m/z: 271 (M-H)⁻

(工程2)

工程1にて得られた4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸-2-メトキシエチルエステル(8.0 g, 29 mmol)をエタノール(50 mL)に溶解し、次いで水酸化ナトリウム(1.8 g)を水(30 mL)に溶解させた溶液を加えて、1時間加熱還流させた。反応終了後、酢酸エチル(0.10 L)、1.0 mol/L塩酸(0.10 L)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸(6.0 g, 96%)を得た。

ESIMS m/z: 213 (M-H)⁻

(工程3)

工程2にて得られた4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)安息香酸(5.0 g, 23 mmol)をトルエン(0.10 L)に溶解し、次いでトリエチルアミン(3.3 mL, 23 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(5.0 mL, 23 mmol)を加えて100℃で1時間攪拌した。更に、ベンジルアルコール(2.4 mL, 23 mmol)を加えて100℃で1時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチル(50 mL)、水(0.10 L)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮しベンジル 4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニルカルバマート(4.8 g, 64%)を得た。

ESIMS m/z: 318 (M-H)⁻

(工程4)

実施例56の工程2に準じ、工程3にて得られたベンジル 4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニルカルバマート (2.1 g, 6.6 mmol)、エタノール(20 mL)、10%パラジウム-炭素(1.6 g)及び、水素ガスより4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)アニリン (1.3 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z: 184 (M-H)⁻

(工程5)

実施例1の工程1に準じ、工程4にて得られた4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)アニリン(1.1 g, 5.9 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、得られた2-[4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]アミノ(メチルスルファニル)メチレン}マロノニトリルとヒドラジーン-水和物(0.94 mL, 19 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-[4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(1.1 g, 64%)を得た。

ESIMS m/z: 290 (M-H)⁻

(工程6)

実施例4の工程3に準じ、工程5にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[4-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.29 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.13 mL, 1.0 mmol)、炭酸カリウム(0.55 g, 4.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(6.0 mL)より化合物143(0.12 g, 29%)を得た。

ESIMS m/z: 423 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.35 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 7.09-7.26 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.39 (br s, 2H), 9.14 (br s, 1H).

実施例 144

[0229] 5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-1H-ピラゾール(化合物144)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.14 g, 0.59 mmol)、2-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゾチアゾール(0.20 g, 0.71 mmol)、炭酸カリウム(0.33 g, 2.4 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)より化合物144(0.22 g, 87%)を得た。

ESIMS m/z: 431 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 6.53 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H).

実施例 145

[0230] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物145)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.4 g, 8.4 mmol)、3-アミノ-5-メチルピリジン(1.0 g, 9.3 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.49 mL, 10 mmol)及びエタノール(20 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール(0.37 g, 21%)を得た。

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール(0.20 g, 0.93 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.15 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.52 g, 3.7 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)より化合物145(0.14 g, 43%)を得た。

ESIMS m/z: 348 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.32 (s, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H).

実施例 146

[0231] 5-アミノ-4-シアノ-1-[5,6-ジメトキシベンゾチアゾール-2-イル]-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物146)

実施例4の工程3に準じ、実施例91の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.15 g, 0.65 mmol)、2-ブロモ-5,6-ジメトキシ

ベンゾチアゾール (0.22 g, 0.78 mmol)、炭酸カリウム (0.36 g, 2.6 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) より化合物146 (0.026 g, 9%) を得た。

ESIMS m/z: 423 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.50 (m, 1H), 7.16–7.18 (m, 2H), 7.50–7.51 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 9.10 (s, 1H).

実施例 147

[0232] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-フェニルアミノ-1H-ピラゾール(化合物147)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.7 g, 9.8 mmol)、アニリン (1.0 g, 11 mmol) 及びエタノール (20 mL) より2-[メチルスルファニル(フェニルアミノ)メチレン]マロノニトリル (1.8 g, 87%) を得た。

ESIMS m/z: 216 (M+H)⁺;

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程2にて得られた2-[メチルスルファニル(フェニルアミノ)メチレン]マロノニトリル (1.6 g, 7.3 mmol) とヒドラジーン一水和物 (0.43 mL, 8.8 mmol) より5-アミノ-4-シアノ-3-フェニルアミノ-1H-ピラゾール (0.63 g, 36%) を得た。

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-フェニルアミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.50 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.068 g, 0.55 mmol)、炭酸カリウム (0.42 g, 3.0 mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.15 mL, 1.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) より化合物147 (0.10 g, 60%) を得た。

ESIMS m/z: 333 (M+H)⁺

実施例 148

[0233] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-エトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物148)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.8 g, 10 mmol)、3-エトキシアニリン(1.5 g, 11 mmol)及びエタノール(30 mL)より2-[(3-エトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(2.1 g, 79%)を得た。

(工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(3-エトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.6 g, 7.3 mmol)とヒドラジーン一水和物(0.39 mL, 8.8 mmol),

およびエタノール(30 mL)より、5-アミノ-4-シアノ-3-(3-エトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.67 g, 41%)を得た。

ESIMS m/z: 244 (M+H)⁺;

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-エトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.52 g, 2.1 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.30 mL, 2.3 mmol)、炭酸カリウム(1.8 g, 13 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(26 mL)より化合物148(0.32 g, 40%)を得た。

ESIMS m/z: 377 (M+H)⁺

実施例 149

[0234] 2-{3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノフェニル}アセチルモルホリン(化合物149)

実施例108に準じ、化合物96(0.10 g, 0.26 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(0.069 g, 0.16 mmol)、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(0.098 g, 0.51 mmol)、モルホリン(0.034 mL, 0.38 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)より、化合物149(0.11 g, 93%)を得た。

ESIMS m/z: 460 (M+H)⁺

実施例 150

[0235] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物150)

化合物96(0.10g, 0.26 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を氷冷し、ボラン・テ

トラヒドロフラン溶液 (1.0 mol/L, 0.52 mL, 0.52 mmol) を加えて室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチル抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、化合物 150 (0.026 g, 27%) を得た。

ESIMS m/z : 377 (M+H)⁺

実施例 151

[0236] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物 151)

(工程 1)

3-フルオロニトロベンゼン (0.10 mL, 0.94 mmol) の N-メチルピロリドン (3.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.65 g, 4.7 mmol) と 4-ヒドロキシピペリジン (0.48 g, 4.7 mmol) を加えて 130°C で 10 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 90/10 → 80/20) で精製することにより、1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オール (0.21 g) を定量的に得た。

ESIMS m/z : 223 (M+H)⁺

(工程 2)

工程 1 にて得られた 1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン-4-オール (0.21 g, 0.94 mmol) のエタノール (4.2 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (0.021 g, 10 w/w%) を加えて水素雰囲気下室温で終夜攪拌した。不溶物をろ別し、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 95/5 → 80/20) で精製することにより、1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-オール (0.13 g, 70%) を得た。

ESIMS m/z : 193 (M+H)⁺

(工程 3)

工程 2 にて得られた 1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-オール (0.13 g, 0.16 mmol) のエタノール (2.5 mL) 溶液に [ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.12 g,

0.72 mmol)を加えて5.5時間加熱環流した。続いてヒドラジーン水和物(0.048 mL, 0.98 mmol)を加えて4.0時間加熱環流した。反応液に水を加えて、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム/メタノール=80/20)で精製することにより、5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.11 g, 59%)を得た。

ESIMS m/z: 299 (M+H)⁺

(工程4)

工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.11 g, 0.38 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.7 mL)溶液に2-クロロベンゾチアゾール(0.057 mL, 0.46 mmol)と炭酸カリウム(0.21 g, 1.5 mmol)を加えて80°Cで3.5時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム/メタノール=80/20)で精製した粗精製物にメタノールを加えた。析出した固体をろ取することにより、化合物151(0.15 g, 89%)を得た。

ESIMS m/z: 433 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.51 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.90 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 3.52-3.73 (m, 3H), 4.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.91 (s, 1H).

実施例 152

[0237] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物152)

(工程1)

実施例1の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)、2,3-ジメトキシアニリン(0.90 g, 5.9 mmol)及びエタノール(20 mL)より2-[(2,3-ジメトキシフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを得た。続いて、実施例1の工程2に準じ、得られた2-[(4-フルオロフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリルを、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.0 g, 5.9 mmol)と反応させた。

ル)メチレン]マロノニトリルとヒドラジーン水和物(0.94 mL, 19 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.82 g, 54%)を得た。

ESIMS m/z: 258 (M-H)⁻

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.26 g, 1.0 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.13 mL, 1.0 mmol)、炭酸カリウム(0.55 g, 4.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)より化合物152(0.25 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 391 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.34 (br s, 2H).

実施例 153

[0238] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物153)

(工程1)

実施例56の工程1に準じ、3-メトキシ-2-メチルニトロベンゼン(4.0 g, 24 mmol)、メタノール(80 mL)、10%パラジウム-炭素(2.6 g)及び、水素ガスより、3-メトキシ-2-メチルアニリン(2.7 g, 82%)を得た。

ESIMS m/z: 138 (M+H)⁺

(工程2)

実施例1の工程1に準じ、工程1にて得られた3-メトキシ-2-メチルアニリン(2.4 g, 18 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(9.9 g, 58 mmol)及びエタノール(45 mL)より2-[(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(4.5 g, 98%)を得た。

ESIMS m/z: 258 (M-H)⁻

(工程3)

実施例1の工程2に準じ、工程2にて得られた2-[(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ(

メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(4.5 g, 17 mmol)とヒドラジーン水和物(2.8 mL, 57 mmol)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(3.1 g, 74%)を得た。

ESIMS m/z: 242 (M-H)⁻

(工程4)

実施例4の工程3に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.41 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.043 mL, 0.41 mmol)、炭酸カリウム(0.34 g, 2.5 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)より化合物153(0.063 g, 41%)を得た。

ESIMS m/z: 375 (M-H)⁻;

実施例 154

[0239] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[4-フルオロ-3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物154)

(工程1)

実施例1の工程1と同様に、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.1 g, 6.6 mmol)、5-アミノ-2-フルオロベンジルアルコール(0.98 g, 6.9 mmol)、およびエタノール(20 mL)より2-[(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.4 g, 82%)を得た。

[0240] (工程2)

実施例1の工程2に準じ、工程1にて得られた2-[(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ(メチルスルファニル)メチレン]マロノニトリル(1.4 g, 2.8 mmol)、ヒドラジーン水和物(0.31 mL, 6.5 mmol)、エタノール(30 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(1.2 g, 88%)を得た。

ESIMS m/z: 248 (M+H)⁺

(工程3)

実施例1の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(1.1 g, 4.3 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.59 g, 4.8 mmol)、炭酸カリウム(3.9 g, 28 mmol)、およびN,N-ジメチルホル

ムアミド (30 mL) より5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.14 g, 8.6%) を得た。

ESIMS m/z : 381 (M+H)⁺

(工程4)

実施例87に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.14 g, 0.37 mmol) とメタンスルホンクロリド (0.032 mL, 0.41 mmol)、モルホリン (0.071 mL, 0.81 mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) より、化合物154 (72 mg, 43%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (m, J = 5.4 Hz 1H), 7.52 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.16 (s, 1H).

実施例 155

[0241] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール 一メシル酸塩 (化合物155)

実施例43に準じ、化合物86 (0.55 g, 1.3 mmol)、メタンスルホン酸 (0.091 mL, 1.4 mmol) 及びメタノール (11 mL) より化合物155 (0.61 g, 91%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.32 (s, 3H), 3.17-3.46 (m, 4H), 3.62-3.71 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.53 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

実施例 156

[0242] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(1-エチルピペリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物156)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.40 g, 3 mmol)、1-エチルピペリジン-3-アミン (0.30 g, 2.3 mmol)、ヒドラジン—水和物 (0.11

mL, 2.3 mmol) 及びエタノール (9.0 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-(1-エチルピペリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.15 g, 28%)を得た。

^1H NMR(270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.79 (s, 1H).

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(1-エチルピペリジン-3-イル)アミノ-1H-ピラゾール (0.20 g, 0.93 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.053 mL, 0.40 mmol)、炭酸カリウム (0.20 g, 1.5 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) より化合物156 (0.03 g, 22%)を得た。

ESIMS m/z: 368 (M+H) $^+$; ^1H NMR(270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.66-1.91 (m, 4H), 2.37-2.53 (m, 5H), 2.76 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.31 (dt, J = 15.9, 4.4 Hz, 9H), 7.44 (tt, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H).

実施例 157

[0243] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物157)

(工程1)

実施例4の工程3に準じ、実施例70の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (1.1 g, 4.8 mmol)、2-ブromo-6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール (2.9 g, 5.8 mmol)、炭酸カリウム (2.7 g, 19 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) より5-アミノ-1-[6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.91 g, 29%)を得た。

ESIMS m/z: 645 (M+H) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (s, 9H), 2.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32-7.51 (m, 11H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8

.26 (s, 2H), 9.12 (s, 1H).

(工程2)

実施例91の工程4に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-1-{6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル}-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.1 g, 0.16 mmol)、70% テトラブチルアンモニウムフルリド (0.087 mL, 0.23 mmol) 及びテトラヒドロフラン (1 mL) より化合物157 (0.040 g, 63 %)を得た。

ESIMS m/z: 407 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.63–3.70 (m, 2H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 158

[0244] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2-オキソプロピル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物158)

化合物149 (0.062 g, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に室温でメチルマグネシウムブロミド (0.96 mol/L, 0.56 mL, 0.54 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。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=2/1) にて精製し、化合物158 (0.018 g, 34%)を得た。

ESIMS m/z: 389 (M+H)⁺

実施例 159

[0245] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物159)

(工程1)

実施例87に準じ、実施例157の工程1にて得られた5-アミノ-1-{6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル}-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.050 g, 0.078 mmol)、メシルクロリド (0.009 mL,

0.12 mmol)、モルホリン(0.034 mL, 0.39 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)より5-アミノ-1-{6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル}-4-シアノ-3-[3-(モルホリノメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.049 g, 88%)を得た。

ESIMS m/z: 714 (M+H)⁺

(工程2)

実施例91の工程4に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-1-{6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル}-4-シアノ-3-[3-(モルホリノメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.16 g, 0.23 mmol)、70% テトラブチルアンモニウムフロリド(0.13 mL, 0.34 mmol)及びテトラヒドロフラン(2.0 mL)より化合物159(0.046 g, 43%)を得た。

ESIMS m/z: 476 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.61-3.67 (m, 4H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 160

[0246] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4,6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物160)

実施例88に準じ、実施例70の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.65 g, 2.8 mmol)、2-ブロモ-4,6-ジフルオロベンゾチアゾール(0.78 g, 0.21 mmol)、炭酸カリウム(1.6 g, 11 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)より化合物160(0.89 g, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 397 (M-H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 4.49 (s, 2H), 5.20 (s, a H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

実施例 161

[0247] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4,6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4

−イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物161)

実施例86に準じ、化合物160(0.75 g, 1.9 mmol)、メシルクロリド(0.29 mL, 3.8 mmol)、モルホリン(1.6 mL, 19 mmol)、トリエチルアミン(0.55 mL, 3.9 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(8.0 mL)より化合物161(0.43 g, 49%)を得た。

ESIMS m/z: 468 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 9.19 (s, 1H).

実施例 162

[0248] 5-アミノ-1-[6-(2-クロロエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物162)

(工程1)

実施例86に準じ、化合物159(0.05 g, 0.11 mmol)、メシルクロリド(0.016 mL, 0.21 mmol)、トリエチルアミン(0.059 mL, 0.42 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を100°Cにて加熱することより化合物162(0.027 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z: 494 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 163

[0249] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物163)

実施例86に準じ、化合物159(0.025 g, 0.053 mmol)、メシルクロリド(0.008 mL, 0.11 mmol)、トリエチルアミン(0.03 mL, 0.21 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物163(0.021 g, 72%)を得た。

ESIMS m/z: 554 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 4.48 (

t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 164

[0250] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(6-ビニルベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物164)

化合物162 (0.014 g, 0.028 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ、ヨウ化ナトリウム (0.0042 g, 0.028 mmol) 及び1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.017 mL, 0.11 mmol) を加えて70°Cにて2時間加熱した。反応液に水を加えて得た結晶を水で洗浄することにより化合物164 (0.0083 g, 65%) を得た。

ESIMS m/z: 458 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 5.32 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 6.79–6.90 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59–7.66 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

実施例 165

[0251] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4,6-ジフルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物165)

実施例88に準じ、実施例15の工程5にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.050 g, 0.18 mmol)、2-ブロモ-4,6-ジフルオロベンゾチアゾール (0.053 g, 0.21 mmol)、炭酸カリウム (0.097 g, 0.70 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) より化合物165 (0.019 g, 23%) を得た。

ESIMS m/z: 454 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 9.04 (s, 1H).

実施例 166

[0252] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物166)

化合物164 (0.026 g, 0.047 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解させ

、2.0 M ジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (0.12 mL, 0.24 mmol) を加えて6時間加熱還流した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、さらにエタノール (1.0 mL) を加えてリソラリーすることにより化合物166 (0.012 g, 50%) を得た。

ESIMS m/z : 503 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 6H), 2.40 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 9.11 (s, 1H).

実施例 167

[0253] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物167)

(工程1)

実施例4の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.74 g, 2.6 mmol)、2-ブromo-6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール (1.6 g, 3.1 mmol)、炭酸カリウム (1.4 g, 10 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) より5-アミノ-1-[6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.63 g, 34%) を得た。

ESIMS m/z : 700 (M+H)⁺.

(工程2)

実施例91の工程4に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-1-[6-[2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.67 g, 0.96 mmol)、70% テトラブチルアンモニウムフロリド (2.0 mL, 5.3 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) より化合物167 (0.41 g, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 462 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.85 (t, J = 6.9 Hz, 2H)

, 3.15 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.72 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

実施例 168

[0254] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-ジメチルアミノエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物168)

(工程1)

化合物167 (0.38 g, 0.82 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.26 mmol) とメシルクロリド (0.13 mL, 1.6 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルムにてリソラリーすることにより5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.30 g, 67%) を得た。
ESIMS m/z: 539 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.11-3.15 (m, 9H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.48 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

(工程2)

実施例166に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.035 g, 0.065 mmol)、2.0 M ジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (1.0 mL, 2.0 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 mL) より化合物168 (0.025 g, 86%) を得た。

ESIMS m/z: 489 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 6H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

実施例 169

[0255] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6-{2-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物169)

実施例166に準じ、実施例168の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.03 g, 0.056 mmol)、2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)ブタン-2-オール (0.038 g, 0.22 mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) より化合物169 (0.021 g, 62%) を得た。

ESIMS m/z: 616 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (s, 6H), 1.51 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.30-3.45 (m, 8H), 3.80 (m, 4H), 4.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

実施例 170

[0256] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-[2-(モルホリン-1-イル)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物170)

実施例166に準じ、実施例168の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.035 g, 0.065 mmol)、モルホリン (0.023 mL, 0.26 mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) より化合物170 (0.026 g, 76%) を得た。

ESIMS m/z: 531 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

実施例 171

[0257] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-1-イル)フェニル]アミノ-1-[6-[2-(チオモルホリン-4-イル)エチル]ベンゾチアゾール-2-イル]-1H-ピラゾール (化合物171)

実施例166に準じ、実施例168の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンズルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.035 g, 0.065 mmol)、チオモルホリン(0.067 g, 0.65 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物171(0.025 g, 70%)を得た。
 ESIMS m/z: 547 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.61-2.63 (m, 6H), 2.72-2.74 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.16 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.97 (s, 1H).

実施例 172

[0258] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6-[2-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]エチル]ベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物172)

実施例166に準じ、実施例168の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンズルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.035 g, 0.065 mmol)、2-(メチルアミノ)エタノール(0.052 mL, 0.65 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物172(0.016 g, 48%)を得た。

ESIMS m/z: 519 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.27 (s, 3H), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 4.32 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

実施例 173

[0259] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メチルチオエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物173)

実施例166に準じ、実施例168の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(2-メタンズルホニルオキシエチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.026 g, 0.048 mmol)、15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液(0.23 mL, 0.48 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物1

73 (0.019 g, 79%)を得た。

ESIMS m/z: 492 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (s, 3H), 2.74–2.82 (m, 2H), 2.95–3.00 (m, 2H), 3.16 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08–7.17 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

実施例 174

[0260] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物174)

(工程1)

実施例4の工程3に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.21 g, 0.45 mmol)、2-ブromo-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)ベンゾチアゾール (0.83 g, 1.7 mmol)、炭酸カリウム (0.87 g, 6.28 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) より5-アミノ-1-[6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.52 g, 48%)を得た。

(工程2)

実施例91の工程2に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-1-[6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.52 g, 0.76 mmol)、70% テトラブチルアンモニウムフロリド (2 mL, 5.3 mmol) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) より化合物174 (0.28 g, 83%)を得た。

ESIMS m/z: 448 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.15 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.62 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 6.56 (m, 1H), 7.12–7.18 (m, 2H), 7.44–7.47 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

実施例 175

[0261] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(モルホリン-4-イルメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物175)

実施例86に準じ、化合物174(0.030 g, 0.067 mmol)、メシルクロリド(0.013 mL, 0.17 mmol)、トリエチルアミン(0.047 mL, 0.34 mmol)、モルホリン(0.12 mL, 1.34 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物175(0.009 g, 26%)を得た。

ESIMS m/z: 517 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08–7.17 (m, 2H), 7.44–7.47 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

実施例 176

[0262] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(ジメチルアミノメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物176)

実施例86に準じ、化合物174(0.03 g, 0.067 mmol)、メシルクロリド(0.026 mL, 0.34 mmol)、トリエチルアミン(0.093 mL, 0.67 mmol)、2.0 M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液(1.0 mL, 2.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)より化合物176(0.006 g, 19%)を得た。

ESIMS m/z: 475 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.18 (s, 6H), 2.76 (s, 2H), 3.15 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08–7.17 (m, 2H), 7.42–7.46 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

実施例 177

[0263] 5-アミノ-4-シアノ-1-[6-(メチルチオメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物177)

実施例86に準じ、化合物174(0.060 g, 0.13 mmol)、メシルクロリド(0.052 mL, 0.67 mmol)、トリエチルアミン(0.19 mL, 1.34 mmol)、15%メチルメルカプタンナトリウム水溶液(0.63 mL, 1.34 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)より化合物177(0.08 g, 13%)を得た。

ESIMS m/z: 478 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.99 (s, 3H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.83 (s, 2H), 6.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.98 (s, 1H).

H), 8.98 (s, 1H).

実施例 178

[0264] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物2)

(工程1)

[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(6.2 g, 36 mmol)をエタノール(0.10 L)に溶解し、氷冷下で3,4-ジメトキシベンジルアミン(5.0 mL, 33 mmol)を加え、室温で30分で攪拌した。反応混合物にヒドラジーン水和物(2.1 mL, 50 mmol)を加え、80°Cで1.0時間攪拌した。室温まで放冷した後、有機溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を水でリスラリーし、5-アミノ-4-シアノ-3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-1H-ピラゾール(6.3 g, 70%)を得た。

ESIMS m/z: 274 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 6.84-6.85 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 10.61 (s, 1H).

(工程2)

5-アミノ-4-シアノ-3-(3,4-ジメトキシベンジル)アミノ-1H-ピラゾール(3.0 g, 11 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(1.7 mL, 13 mmol)、炭酸カリウム(6.1 g, 44 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解し、80°Cで4.5時間攪拌した。室温まで放冷した後、飽和食塩水を加え、1時間攪拌、得られた結晶を濾取した。クロロホルム-酢酸エチルでリスラリーし、化合物178(2.6 g, 58%)を得た。

ESIMS m/z: 407 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.76 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.95-9.00 (m, 1H).

実施例 179

[0265] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アミノ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物179)

(工程1)

実施例70の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.080 g, 0.35 mmol)、2-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール(0.099 g, 0.45 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.012 g, 0.064 mmol)、リン酸カリウム(0.15 g, 0.68 mmol)、trans-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.022 mL, 0.14 mmol)をメタノール(1.6 mL)中に溶解させ、アルゴン雰囲気下80°Cで7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に酢酸エチルと水を加えて、析出した結晶を濾取した。結晶をエタノールでリンスすること、化合物179(25 mg, 19%)を得た。

ESIMS m/z: 367 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.62-2.75 (m, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

実施例 180

[0266] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物180)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(4.6 g, 27 mmol)、3-(モルホリン-4-イルメチル)アニリン(5.4 g, 28 mmol)、ヒドラジーン水和物(1.6 mL, 32 mmol)及びエタノール(80 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(4.2 g, 53%)を得た。

ESIMS m/z: 299 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.33 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.56 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 6.24 (s, 2H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

(工程2)

工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.34 mmol)をトルエン(2 mL)に懸濁させ、リン酸三カリウム(0.14 g, 0.67 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.021 mL, 0.13 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.013 g, 0.067 mmol)、2-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール(0.095 g, 0.44 mmol)を加えて100°Cにて3時間攪拌した。水を加えた

後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗結晶をクロロホルムでリスラリーすることにより化合物180(0.011 g, 8%)を得た。

ESIMS m/z : 436 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.71-1.80 (m, 4H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.70 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.99 (s, 1H).

実施例 181

[0267] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-[5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル]-1H-ピラゾール(化合物181)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.19 g, 0.65 mmol)、リン酸三カリウム(0.28 g, 1.30 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.082 mL, 0.52 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.049 g, 0.26 mmol)、2-ブromo-5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(0.27 g, 0.84 mmol)及びトルエン(4 mL)より化合物181(0.061 g, 18%)を得た。

ESIMS m/z : 537 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43 (s, 9H), 2.38 (t, J = 3.9 Hz, 4H), 2.73 (s, 2H), 3.33-3.45 (m, 3H), 3.59 (t, J = 3.9 Hz, 4H), 3.67 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 9.02 (s, 1H).

実施例 182

[0268] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物182)

実施例62の工程3に準じ、化合物181(0.061 g, 18%)、濃塩酸(0.050 mL)及びメタノール(1 mL)より化合物182(0.031 g, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 437 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.37 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 2.63-2.66 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 3H), 3.59 (t, J = 4.1 H

z, 4H), 3.89 (s, 2H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 9.00 (s, 1H).

実施例 183

[0269] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物183)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.097 g, 0.33 mmol)、リン酸三カリウム (0.14 g, 0.65 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.021 mL, 0.13 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.012 g, 0.065 mmol)、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール (0.086 g, 0.39 mmol) 及びトルエン (2.0 mL) より化合物183 (0.028 g, 20%) を得た。

ESIMS m/z: 438 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.97 (s, 2H), 9.02 (s, 1H).

実施例 184

[0270] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6,7-ジヒドロ-4H-チオピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物184)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.14 g, 0.47 mmol)、リン酸三カリウム (0.20 g, 0.94 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.030 mL, 0.19 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.018 g, 0.094 mmol)、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-4H-チオピラノ[4,3-d]チアゾール (0.16 g, 0.57 mmol) 及びトルエン (2.5 mL) より化合物184 (0.04 g, 19%) を得た。

ESIMS m/z: 454 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.95-2.98 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.97 (s, 2H), 9.02 (s, 1H)

実施例 185

[0271] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5,7-ジヒドロ-4H-スピロ[ベンゾチアゾール-6,2'-[1,3]ジオキソラン]-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物185)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.15 g, 0.51 mmol)、リン酸三カリウム (0.22 g, 1.0 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.032 mL, 0.20 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.019 g, 0.10 mmol)、2-ブロモ-5,7-ジヒドロ-4H-スピロ[ベンゾチアゾール-6,2'-[1,3]ジオキソラン] (0.17 g, 0.61 mmol) 及びトルエン (2 mL) より化合物185 (0.065 g, 26%) を得た。

ESIMS m/z: 494 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.94 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37-2.38 (m, 4H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.96 (s, 4H), 6.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 9.00 (s, 1H).

実施例 186

[0272] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物186)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.30 g, 1.0 mmol)、リン酸三カリウム (0.43 g, 2.0 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.063 mL, 1.2 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.038 g, 0.20 mmol)、2-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタ[d]チアゾール (0.28 g, 1.21 mmol) 及びトルエン (3 mL) より化合物186 (0.042 g, 9%) を得た。

ESIMS m/z: 450 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1.65-1.81 (m, 6H), 2.38 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 8.96 (s, 1H).

実施例 187

[0273] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物187)

実施例KF180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.30 g, 1.0 mmol)、リン酸三カリウム(0.43 g, 2.0 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.063 mL, 1.2 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.038 g, 0.20 mmol)、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(0.28 g, 1.21 mmol)及びトルエン(3 mL)より化合物187(0.038 g, 8%)を得た。

ESIMS m/z: 451 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.35-2.49 (m, 7H), 2.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 9.00 (s, 1H).

実施例 188

[0274] 5-アミノ-4-シアノ-1-(キノキサリン-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物188)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.14 g, 0.47 mmol)、リン酸三カリウム(0.20 g, 0.94 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.030 mL, 0.19 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.018 g, 0.094 mmol)、2-ブロモキノキサリン(0.12 g, 0.57 mmol)及びトルエン(2.5 mL)より化合物188(0.082 g, 41%)を得た。

ESIMS m/z: 427 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.64 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87-7.89 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).

実施例 189

[0275] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物189)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[

3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.17 g, 0.57 mmol)、リン酸三カリウム (0.24 g, 1.15 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.036 mL, 0.23 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.022 g, 0.12 mmol)、2-ブロモチアゾロ[5,4-b]ピリジン (0.12 g, 0.57 mmol) 及びトルエン (2.5 mL) より化合物189 (0.020 g, 8%) を得た。

ESIMS m/z: 433 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 3.62 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H).

実施例 190

[0276] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物190)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.22 g, 0.72 mmol)、リン酸三カリウム (0.31 g, 1.44 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.045 mL, 0.29 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.027 g, 0.14 mmol)、2-ブロモ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール (0.29 g, 1.4 mmol) 及びトルエン (6.0 mL) より化合物190 (0.045 g, 15%) を得た。

ESIMS m/z: 422 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37-2.46 (m, 6H), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 9.00 (s, 1H).

実施例 191

[0277] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(6-メチルピリジン-2-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物191)

(工程1)

化合物178 (2.6 g, 6.4 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (1.4 mL, 16 mmol)、アニソール (2.1 mL, 19 mmol) をトリフルオロ酢酸 (13 mL) に溶解させ、室温で6.0時間

攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、15分攪拌した。得られた結晶を濾取し、エタノールでリンスすること、3,5-ジアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール (1.5 g, 89%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.11 (s, 2H), 7.35 (dd, $J = 8.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 2H).

(工程2)

2-ブロモ-6-メチルピリジン (0.050 mL, 0.43 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液にリン酸三カリウム (0.25 g, 1.2 mmol)、1,10-フェナントロリン (0.028 mg, 0.16 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.015 g, 0.078 mmol)、及び工程1にて得られた3,5-ジアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.39 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、110°C で1.5時間攪拌した。反応液に28%アンモニア水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム/メタノール=80/20) で精製することにより、化合物191 (0.010 g, 7%) を得た。

ESIMS m/z : 348 ($M+H$) $^+$; ^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.78-7.88 (m, 2H), 11.27 (s, 1H).

実施例 192

[0278] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-メシル酸塩 (化合物192)

実施例43に準じ、化合物180 (0.026 g, 0.06 mmol)、メタンスルホン酸 (0.0043 mL, 0.066 mmol) 及びメタノール (1 mL) より化合物192 (0.028 g, 88%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.71-2.75 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

実施例 193

[0279] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物193)

実施例191の工程2に準じ、2-ブロモ-6-メトキシピリジン(0.077 mL, 0.62 mmol)、リン酸三カリウム(0.25 g, 1.2 mmol)、1,10-フェナントロリン(0.028 g, 0.16 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.015 g, 0.078 mmol)、実施例191の工程1にて得られた3,5-ジアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.39 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)より化合物193(0.030 g, 21%)を得た。

ESIMS m/z: 364 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 4.09 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 10.86 (s, 1H).

実施例 194

[0280] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(6-ブロモピリジン-2-イル)アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール(化合物194)

実施例191の工程2に準じ、2,6-ジブロモピリジン(0.044 g, 0.19 mmol)、リン酸三カリウム(0.075 g, 0.35 mmol)、1,10-フェナントロリン(0.0084 g, 0.047 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.0045 g, 0.023 mmol)、実施例191の工程1にて得られた3,5-ジアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.030 g, 0.12 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)より化合物194(0.003 mg, 6%)を得た。

ESIMS m/z: 413 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 4.43 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.46-7.66 (m, 2H), 7.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 11.29 (s, 1H).

実施例 195

[0281] 5-アミノ-4-シアノ-1-(6,7-ジヒドロ-4H-チオピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物195)

実施例180の工程2に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.18 g, 0.64 mmol)、リン酸三カリウム(0.27 g, 1.27 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.040 mL, 0.25 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.024 g, 0.13 mmol)、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-4H-チ

オピラノ[4,3-d]チアゾール(0.18 g, 0.76 mmol)及びトルエン(2.0 mL)より化合物195(0.063 g, 23%)を得た。

ESIMS m/z: 440 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.89–3.01 (m, 4H), 3.10 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.51 (m, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.87 (s, 1H).

実施例 196

[0282] 5-アミノ-4-シアノ-1-(イソキノリン-1-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物196)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.12 g, 0.40 mmol)、リン酸三カリウム(0.17 g, 0.80 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.025 mL, 0.16 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.015 g, 0.08 mmol)、1-ブロモイソキノリン(0.091 g, 0.44 mmol)及びトルエン(2 mL)より化合物196(0.050 g, 30%)を得た。

ESIMS m/z: 426 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.46 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.83–7.89 (m, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

実施例 197

[0283] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ-1H-ピラゾール (化合物197)

実施例191の工程2に準じ、2-ブロモ-4-ピコリン(0.028 g, 0.19 mmol)、リン酸三カリウム(0.25 g, 1.2 mmol)、1,10-フェナントロリン(0.028 g, 0.16 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.015 g, 0.078 mmol)、実施例191の工程1にて得られた3,5-ジアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.39 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)より化合物197(0.030 g, 22%)を得た。

ESIMS m/z: 348 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.44 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1

H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

実施例 198

[0284] 5-アミノ-1-(ベンゾチオフェン-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物198)

2-ブロモベンゾチオフェン (0.43 g, 2.0 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液にリン酸三カリウム (1.1 g, 5.4 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.085 mL, 0.54 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.019 g, 0.10 mmol)、および、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.40 g, 1.3 mmol) を加えてアルゴン雰囲気下4.0時間加熱還流した。反応液に28%アンモニア水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシルカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム/メタノール=90/10) で精製し、メタノールを加えて析出した固体をろ取することにより化合物198 (0.24 g, 41%) を得た。

ESIMS m/z: 431 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.32-2.41 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.54-3.62 (m, 4H), 6.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

実施例 199

[0285] 5-アミノ-4-シアノ-1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物199)

実施例4の工程3に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.73 g, 2.45 mmol)、2-ブロモ-4-メトキシベンゾチアゾール (0.66 g, 2.7 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) より化合物199 (0.48 g, 43%) を得た。

ESIMS m/z: 462 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.40 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.97 (s, 3H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m,

3H), 8.26 (s, 2H), 9.15 (s, 1H).

実施例 200

[0286] 5-アミノ-1-(ベンゾフラン-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物200)

実施例198に準じ、2-ブロモ-1-ベンゾフラン(0.15 g, 0.76 mmol)、リン酸三カリウム(0.43 g, 2.0 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(0.032 mL, 0.20 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.019 g, 0.10 mmol)、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.15 g, 0.50 mmol)、及びトルエン(3.8 mL)より化合物200(0.096 g, 46%)を得た。

ESIMS m/z: 415 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.40-2.56 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.68-3.79 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.59 (m, 1H).

実施例 201

[0287] (S)-5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物201)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム(0.65 g, 4.7 mmol)、(S)-(-)-3-ピロリジノール(0.23 mL, 2.8 mmol)、及びN-メチルピロリドン(3.0 mL)より(S)-1-(3-ニトロフェニル)ピロリジン-3-オール(0.19 g, 94%)を得た。

ESIMS m/z: 209 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られた(S)-1-(3-ニトロフェニル)ピロリジン-3-オール(0.19 g, 0.89 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.021 g, 10 w/w%)、水素、及びエタノール(3.7 mL)より(S)-1-(3-アミノフェニル)ピロリジン-3-オール(0.12 g, 75%)を得た。

ESIMS m/z: 179 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた(S)-1-(3-ニトロフェニル)ピロリジン-3-オール (0.12 g, 0.66 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.12 g, 0.73 mmol)、ヒドラジノー水和物 (0.048 mL, 0.98 mmol)、及びエタノール (2.4 mL) より(S)-5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.18 g, 94%)を得た。

ESIMS m/z: 285 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた(S)-5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.18 g, 0.62 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.092 mL, 0.74 mmol)、炭酸カリウム (0.34 g, 2.5 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.4 mL) より化合物201 (0.17 g, 66%)を得た。

ESIMS m/z: 418 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.84-2.16 (m, 2H), 3.06-3.24 (m, 2H), 3.25-3.53 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

実施例 202

[0288] 5-アミノ-1-(ベンゾチオフェン-2-イル)-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物202)

実施例198に準じ、2-ブロモベンゾチオフェン (0.21 g, 0.98 mmol)、リン酸三カリウム (0.56 g, 2.6 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.041 L, 0.26 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.025 g, 0.13 mmol)、実施例8の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-メトキシフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.15 g, 0.65 mmol)、及びトルエン (3.8 mL) より化合物202 (0.058 g, 25%)を得た。

ESIMS m/z: 362 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.75 (s, 3H), 6.45 (m, 1H), 7.09-7.25 (m, 4H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

実施例 203

[0289] 5-アミノ-1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物203)

実施例198に準じ、2-ブロモベンゾチオフェン(0.39 g, 1.9 mmol)、リン酸三カリウム(1.0 g, 4.9 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.078 mL, 0.49 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.047 g, 0.25 mmol)、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.35 g, 1.2 mmol)、及びトルエン(8.8 mL)より化合物203(0.062 g, 12%)を得た。

ESIMS m/z: 418 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.08-3.17 (m, 4H), 3.72-3.80 (m, 4H), 6.49 (m, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

実施例 204

[0290] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(3-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル)フェニル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物204)

(工程1)

3-ニトロベンズアルデヒド(0.50 g, 3.3 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン塩酸塩(0.60 g, 4.0 mmol)とトリエチルアミン(0.046 mL, 0.33 mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.84 g, 4.0 mmol)を加えてさらに2.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=80/20→20/80)で精製することによりN-メチル-N-(3-ニトロベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(0.43 g, 52%)を得た。

ESIMS m/z: 251 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られたN-メチル-N-(3-ニトロベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(0.43 g, 1.7 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.064 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール(8.5 mL)よりN-(3-アミノベンジル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(0.030 g, 8%)を得た。

ESIMS m/z: 221 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られたN-(3-アミノベンジル)-N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(0.030 g, 0.14 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.026 g, 0.15 mmol)、ヒドラジーン水和物(0.010 mL, 0.20 mmol)、及びエタノール(0.60 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-(3-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル)フェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.017 g, 38%)を得た。

ESIMS m/z: 327 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-[メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル)フェニル)アミノ-1H-ピラゾール(0.008 mg, 0.025 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.0036 mL, 0.029 mmol)、炭酸カリウム(0.014 g, 0.098 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.40 mL)より化合物204(0.0050 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z: 461 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.55 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 6.86 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 9.10 (s, 1H).

実施例 205

[0291] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物205)

(工程1)

tert-ブチル 3-アミノフェニルカルバマート(0.30 g, 1.4 mmol)のテトラヒドロフラン(6.0 mL)溶液にテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.16 mL, 1.7 mmol)と酢酸(0.13 mL, 2.3 mmol)を加えて室温で1.0時間攪拌した。続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.37 g, 1.7 mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌し、さらに7.0時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた

有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝80／20→20／80）で精製することによりtert-ブチル 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート(0.28 g, 67%)を得た。

ESIMS m/z: 293 (M+H)⁺

(工程2)

工程1にて得られたtert-ブチル 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート(0.28 g, 0.96 mmol)のジクロロメタン(5.6 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.4 mL, 5.0 v/w)を加えて室温で7.0時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にに加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム／メタノール＝90／10）で精製することにより1-アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノベンゼン(0.12 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 193 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた1-アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノベンゼン(0.12 g, 0.62 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.12 g, 0.68 mmol)、ヒドラジーン水和物(0.045 mL, 0.93 mmol)、及びエタノール(2.4 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.17 g, 90%)を得た。

ESIMS m/z: 299 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.17 g, 0.56 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.083 mL, 0.67 mmol)、炭酸カリウム(0.31 g, 2.2 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.2 mL)より化合物205(0.11 g, 45%)を得た。

ESIMS m/z: 433 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42 (m, 2H), 1.96 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.37-3.54 (m, 3H), 3.91 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82-7.01 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t,

J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.78 (s, 1H).

実施例 206

[0292] 5-アミノ-1-(ベンゾイソチアゾール-3-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物206)

実施例180の工程2に準じ、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.20 g, 0.67 mmol)、リン酸三カリウム(0.57 g, 2.68 mmol)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン(0.16 mL, 1.47 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.14 g, 0.74 mmol)、3-ブロモベンゾイソチアゾール(0.16 g, 0.74 mmol)及びトルエン(2 mL)より化合物206(0.025 g, 9%)を得た。

ESIMS m/z: 432 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.53 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

実施例 207

[0293] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物207)

実施例180の工程2に準じ、実施例15の工程4にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.20 g, 0.71 mmol)、リン酸三カリウム(0.61 g, 2.9 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.17 mL, 1.6 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.15 g, 0.79 mmol)、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン(0.18 g, 0.79 mmol)及びトルエン(2 mL)より化合物207(0.025 g, 8%)を得た。

ESIMS m/z: 437 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (s, 3H), 2.68-2.75 (m, 4H), 3.11 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.76 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.52 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.88 (s, 1H).

実施例 208

[0294] 3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ-N

N-メチルベンズアミド (化合物208)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.1 g, 6.7 mmol)、3-アミノ-N-メチルベンズアミド(1.0 g, 9.3 mmol)、ヒドラジーン水和物(0.65 mL, 13 mmol)及びエタノール(20 mL)より3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-N-メチルベンズアミド(0.15 g, 9%)を得た。

ESIMS m/z: 257 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 6.30 (s, 2H), 7.15–7.26 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-N-メチルベンズアミド(0.12 g, 0.45 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.07 mL, 0.54 mmol)、炭酸カリウム(0.25 g, 1.8 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)より化合物208(0.07 g, 40%)を得た。

ESIMS m/z: 390 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.80 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.52 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.85–7.95 (m, 3H), 8.10 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.34 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H).

実施例 209

[0295] 3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド (化合物209)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(1.9 g, 11 mmol)、3-アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(1.9 g, 11 mmol)、ヒドラジーン水和物(1.1 mL, 23 mmol)及びエタノール(20 mL)より3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド(1.1 g, 35%)を得た。

¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.90 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 6.32 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-N,N-ジメチルベンズアミド (0.41 g, 1.5 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.24 mL, 1.8 mmol)、炭酸カリウム (0.83 g, 6.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) より化合物209 (0.40 g, 65%) を得た。

ESIMS m/z: 404 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.00 (s, 6H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.99 (s, 1H).

実施例 210

[0296] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物210)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (1.7 g, 10 mmol)、(3-アミノベンゾイル)モルホリン (2.1 g, 10 mmol)、ヒドラジーン水和物 (0.98 mL, 20 mmol) 及びエタノール (20 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.45 g, 14%) を得た。

ESIMS m/z: 313 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.35 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 6.33 (s, 2H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.41 g, 1.5 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.24 mL, 1.8 mmol)、炭酸カリウム (0.83 g, 6.0 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) より化合物210 (0.40 g, 65%) を得た。

ESIMS m/z: 446 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3.40 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).

実施例 211

[0297] 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1-(チアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール(化合物211)

実施例198に準じ、2-ブロモチアゾール(45 μ L, 0.50 mmol)、リン酸三カリウム(0.28 g, 1.3 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(0.021 mL, 0.13 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.013 g, 0.067 mmol)、実施例181の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.10 g, 0.34 mmol)、及びトルエン(2.5 mL)より化合物211(0.040 g, 31%)を得た。

ESIMS m/z: 382 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 2.41-2.56 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.68-3.79 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.98 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19-7.54 (m, 4H).

実施例 212

[0298] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物212)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム(0.65 g, 4.7 mmol)、N-ホルミルピペラジン(0.13 g, 1.1 mmol)、及びN-メチルピロリドン(3.0 mL)より4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボアルデヒド(0.051 g, 23%)を得た。

ESIMS m/z: 236 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られた4-(3-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボアルデヒド(0.051 g, 0.22 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.0077 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール(1.0 mL)より4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボアルデヒド(0.045 g)を定量的に得た。

ESIMS m/z: 206 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-

カルボアルデヒド (47 mg, 0.23 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.043 g, 0.25 mmol)、ヒドラジーン-水和物 (0.017 mL, 0.34 mmol)、及びエタノール (0.94 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.031 g, 43%)を得た。

ESIMS m/z: 312 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.031 g, 0.10 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.015 mL, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (0.055 g, 0.40 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (1.6 mL) より化合物212 (0.17 g, 66%)を得た。

ESIMS m/z: 445 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.11-3.24 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.45-3.54 (m, 4H), 6.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.77 (s, 1H).

実施例 213

[0299] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物213)

(工程1)

実施例205の工程1に準じ、tert-ブチル 3-アミノフェニルカルバマート (0.22 g, 1.1 mmol)、4-オキソチアン (0.15 mL, 1.3 mmol)、酢酸 (0.096 mL, 1.7 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.27 g, 1.3 mmol)、及びテトラヒドロフラン (4.4 mL) よりtert-ブチル 3-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート (0.21 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 309 (M+H)⁺

(工程2)

実施例205の工程2に準じ、工程1にて得られたtert-ブチル 3-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート (0.21 g, 0.68 mmol)、トリフルオロ酢酸 (1.1 mL, 5.0 v/w)、及びジクロロメタン (4.2 mL) より1-アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-チオピ

ラン-4-イル)アミノベンゼン (0.11 g, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 209 (M+H)⁺

(工程3)

実施例205の工程3に準じ、工程2にて得られた1-アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノベンゼン (0.11 g, 0.54 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.10 g, 0.60 mmol)、ヒドラジノー水和物 (0.039 mL, 0.81 mmol)、及びエタノール (2.3 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.17 g)を定量的に得た。

ESIMS m/z: 315 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.17 g, 0.55 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.081 mL, 0.66 mmol)、炭酸カリウム (0.30 g, 2.2 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (4.3 mL) より化合物213 (0.16 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 449 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.54 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 5H), 5.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82-7.04 (m, 3H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.77 (s, 1H).

実施例 214

[0300] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物214)

実施例198に準じ、2-ブロモ-5-メチルチオフエン (0.089 g, 0.50 mmol)、リン酸三カリウム (0.28 g, 1.3 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.021 mL, 0.13 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.013 g, 0.067 mmol)、実施例181の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.34 mmol)、及びトルエン (2.5 mL) より化合物214 (0.031 g, 23%)を得た。

ESIMS m/z: 395 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 2.40-2.50 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.67-3.76 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.

87 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

実施例 215

[0301] 3-[5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド (化合物215)

(工程1)

実施例92の工程1に準じ、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.64 g, 3.8 mmol)、3-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド(0.73 g, 3.8 mmol)、ヒドラジーン水和物(0.36 mL, 7.5 mmol)及びエタノール(15 mL)より3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド(0.30 g, 26%)を得た。

ESIMS m/z : 301 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.96 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 4.74 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

(工程2)

実施例4の工程3に準じ、工程1にて得られた3-(5-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド(0.29 g, 0.95 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.15 mL, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.53 g, 3.8 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)より化合物215(0.23 g, 54%)を得た。

ESIMS m/z : 434 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO- d_6) δ 3.02 (s, 3H), 3.22-3.66 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H).

実施例 216

[0302] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物216)

(工程1)

3-ヨードアニリン (2.0 mL, 17 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (4.0 g, 29 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.13 g, 0.69 mmol)、ピラゾール (0.94 g, 14 mmol) 及び N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.35 mL, 3.3 mmol) を加えて 110°C にて 10 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 95 / 5) にて精製することにより 3-(1H-ピラゾール-1-イル) アニリン (0.65 g, 29%) を得た。

ESIMS m/z: 160 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 5.34 (s, 2H), 6.48 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

(工程2)

実施例92の工程1に準じ、工程1にて得られた 3-(1H-ピラゾール-1-イル) アニリン (0.65 g, 4.1 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.55 g, 3.3 mmol)、ヒドラジーン-水和物 (0.32 mL, 6.5 mmol) 及びエタノール (10 mL) より 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.33 g, 31%) を得た。

ESIMS m/z: 266 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.31 (s, 2H), 6.51 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 11.27 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた 5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.33 g, 1.2 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (1.5 mL, 0.19 mmol)、炭酸カリウム (0.69 g, 5.0 mmol) 及び N, N'-ジメチルホルムアミド (10 mL) より化合物216 (0.26 g, 51%) を得た。

ESIMS m/z: 399 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.57 (m, 1H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.52 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H).

実施例 217

[0303] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物217)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム(0.65 g, 4.7 mmol)、4-フェニルピペリジン(0.45 g, 2.8 mmol)、及びN-メチルピロリドン(3.3 mL)より1-(3-ニトロフェニル)-4-フェニルピペリジン(0.17 g, 65%)を得た。

ESIMS m/z: 283 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られた1-(3-ニトロフェニル)-4-フェニルピペリジン(0.17 g, 0.61 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.026 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール(4.3 mL)より3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アニリン(0.057 g, 37%)を得た。

ESIMS m/z: 253 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)アニリン(0.057 g, 0.23 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.042 g, 0.25 mmol)、ヒドラジン-水和物(17 μ L, 0.34 mmol)、及びエタノール(1.1 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.032 g, 40%)を得た。

ESIMS m/z: 359 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.032 g, 0.089 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.013 mL, 0.11 mmol)、炭酸カリウム(0.049 g, 0.36 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)より化合物217(0.025 g, 57%)を得た。

ESIMS m/z: 493 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.73-1.99 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 2.66-2.94 (m, 4H), 6.58 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.27-

7.41 (m, 3H), 7.46–7.54 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.26–8.32 (m, 2H), 8.33 (s, 2H), 8.95 (s, 1H).

実施例 218

[0304] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(1-メトキシエチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物218)

(工程1)

1-(3-ニトロフェニル)エタノール (0.10 g, 0.61 mmol) のテトラヒドロフラン／N,N-ジメチルホルムアミド (5/1, 3.1 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (60%, 0.029 g, 0.73 mmol) を加えて1.0時間攪拌した。続いて氷冷下ヨウ化メチル (0.057 mL, 0.92 mmol) を加えてさらに1.0時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル=95/5→60/40) で精製することにより1-(1-メトキシエチル)-3-ニトロベンゼン (0.082 g, 74%) を得た。

ESIMS m/z : 182 ($M+H$)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られた1-(1-メトキシエチル)-3-ニトロベンゼン (0.082 g, 0.45 mmol)、10%パラジウム-炭素 (0.012 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール (2.1 mL) より3-(1-メトキシエチル)アニリン (0.042 g, 61%) を得た。

ESIMS m/z : 152 ($M+H$)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(1-メトキシエチル)アニリン (0.042 g, 0.28 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.052 g, 0.31 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.020 mL, 0.42 mmol)、及びエタノール (0.84 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(1-メトキシエチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.048 g, 67%) を得た。

ESIMS m/z : 258 ($M+H$)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(1-メトキシ

エチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.048 g, 0.19 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.028 mL, 0.22 mmol)、炭酸カリウム(0.10 g, 0.75 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL)より化合物218(0.008 mg, 11%)を得た。

ESIMS m/z: 391 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.59 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 9.16 (s, 1H).

実施例 219

[0305] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物219)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.050 mL, 0.47 mmol)、炭酸カリウム(0.33 g, 2.4 mmol)、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン](0.26 g, 1.4 mmol)、及びN-メチルピロリドン(1.0 mL)より1'-(3-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン](0.043 g, 30%)を得た。

ESIMS m/z: 309 (M+H)⁺

(工程2)

工程1にて得られた1'-(3-ニトロフェニル)-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン](0.054 g, 0.18 mmol)のエタノール(2.7 mL)溶液に酸化白金(IV)(0.0078 g, 0.0350 mmol)を加えて、水素雰囲気下、室温で5.0時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム/メタノール=90/10)で精製することにより3-(2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)アニリン(0.043 g, 88%)を得た。

ESIMS m/z: 279 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)アニリン(0.061 g, 0.22 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.041 g, 0.24 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.016 mL, 0.33 mmol)、及

びエタノール (1.5 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.014 g, 17%)を得た。

ESIMS m/z: 385 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.014 g, 0.036 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.0054 mL, 0.044 mmol)、炭酸カリウム (0.020 mg, 0.15 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (0.70 mL) より化合物219 (0.002 mg, 11%)を得た。

ESIMS m/z: 418 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (m, 2H), 1.72 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.18, (s, 2H), 2.91-3.12 (m, 4H), 3.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 7.16-7.37 (m, 5H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.78 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

実施例 220

[0306] 5-アミノ-4-シアノ-1-(5-メチルベンゾチオフェン-2-イル)-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物220)

実施例198に準じ、2-ブロモ-5-メチル-1-ベンゾチオフェン (0.17 g, 0.76 mmol)、リン酸三カリウム (0.43 g, 2.0 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.032 mL, 0.20 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.019 g, 0.10 mmol)、5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.15 g, 0.50 mmol)、及びトルエン (3.8 mL) より化合物220 (0.023 g, 10%)を得た。

ESIMS m/z: 445 (M+H)⁺; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.32-2.41 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.53-3.64 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 6.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.45-7.61 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

実施例 221

[0307] 5-アミノ-1-(5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物221)

実施例198に準じ、2-ブロモ-5-クロロ-3-メチルベンゾチオフェン (0.20 g, 0.76 mmol)

ol)、リン酸三カリウム(0.43 g, 2.0 mmol)、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.032 L, 0.20 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.019 g, 0.10 mmol)、実施例180の工程1にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.15 g, 0.50 mmol)、及びトルエン(3.8 mL)より化合物221(0.014 g, 6%)を得た。

ESIMS m/z: 480 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.26 (s, 3H), 2.29-2.39 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).

実施例 222

[0308] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物222)

(工程1)

実施例216の工程1に準じ、3-ヨードアニリン(2.0 mL, 17 mmol)、1,2,4-トリアゾール(0.96 g, 14 mmol)、リン酸三カリウム(6.2 g, 29 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.13 g, 0.69 mmol)、及びN, N'-ジメチルエチレンジアミン(0.35 mL, 3.3 mmol)及びトルエン(15 mL)より3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン(1.9 g, 86%)を得た。

ESIMS m/z: 161 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 5.48 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.93 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

(工程2)

実施例92の工程1に準じ、工程1にて得られた3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アニリン(0.76 g, 4.7 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.81 g, 4.7 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.46 mL, 9.5 mmol)及びエタノール(10 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.45 g, 36%)を得た。

ESIMS m/z: 267 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.33 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H),

9.16 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.30 g, 1.1 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.18 mL, 1.4 mmol)、炭酸カリウム (0.62 g, 4.5 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) より化合物222 (0.20 g, 44%) を得た。

ESIMS m/z: 400 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36-7.55 (m, 4H), 7.75 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

実施例 223

[0309] メチル 2-[5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール-1-イル]-6-ブロモベンゾチアゾール-4-カルボキシラート (化合物223)

実施例2の工程3に準じ、実施例7の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.19 g, 0.78 mmol)、2,6-ジブロモベンゾチアゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.30 g, 0.86 mmol)、炭酸カリウム (0.43 g, 3.1 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (8.0 mL) より化合物223 (0.10 g, 25%) を得た。

ESIMS m/z: 512 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.94 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).

実施例 224

[0310] 2-[5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール-1-イル]-6-ブロモベンゾチアゾール-4-カルボン酸 (化合物224)

化合物223 (0.035 g, 0.068 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 mL) を加えて62時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加えて得た粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物224 (0.03 g, 97%) を得た。

ESIMS m/z: 498 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (s, 6H), 6.58 (m, 1H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.41 (d,

J= 2.3 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H).

実施例 225

[0311] 5-アミノ-1-[6-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物225)

(工程1)

実施例2の工程3に準じ、実施例7の工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[(3-ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.39 g, 1.6 mmol)、2-ブromo-4-[(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]-6-クロロベンゾチアゾール (1.0 g, 1.9 mmol)、炭酸カリウム (0.89 g, 6.4 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) より5-アミノ-1-[4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-6-クロロベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.71 g, 65%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.07 (s, 9H), 2.91 (s, 6H), 5.16 (s, 2H), 6.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.44-7.46 (m, 7H), 7.57 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 5H), 8.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

(工程2)

実施例91の工程2に準じ、工程1にて得られた5-アミノ-1-[4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル-6-クロロベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-(3-ジメチルアミノフェニル)アミノ-1H-ピラゾール (0.70 g, 1.0 mmol)、1.0 mol/L テトラブチルアンモニウムフロリド (1.6 mL, 1.6 mmol) 及びテトラヒドロフラン (15 mL) より化合物225 (0.30 g, 66%) を得た。

ESIMS m/z: 440 (M+H) $^+$; ^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2.93 (s, 6H), 4.90 (s, 2H), 6.30 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

実施例 226

[0312] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-(2-メチルピリジン-4-イル)アミノ-1H-ピラゾール(化合物226)

実施例191に準じ、4-ブromo-2-メチルピリジン (0.11 g, 0.62 mmol)、リン酸三カリウム (0.25 g, 1.2 mmol)、1,10-フェナントロリン (0.028 g, 0.16 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.01

5 g, 0.078 mmol)、3,5-ジアミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-1H-ピラゾール (0.10 g, 0.39 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (2.5 mL) より化合物226 (0.041 g, 30%)を得た。

ESIMS m/z: 348 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.89 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28-7.57 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (m, 1H).

実施例 227

[0313] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[イソブチル(メチル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物227)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン (0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム (0.65 g, 4.7 mmol)、N-メチルイソブチルアミン (0.34 mL, 2.8 mmol)、及びN-メチルピロリドン (2.0 mL) よりN-イソブチル-N-メチル-3-ニトロアニリン (0.082 g, 42%)を得た。

ESIMS m/z: 209 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られたN-イソブチル-N-メチル-3-ニトロアニリン (0.082 g, 0.45 mmol)、10%パラジウム-炭素 (0.012 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール (2.1 mL) よりN¹-イソブチル-N¹-メチルベンゼン-1,3-ジアミン (0.042 g, 60%)を得た。

ESIMS m/z: 179 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られたN¹-イソブチル-N¹-メチルベンゼン-1,3-ジアミン (0.042 g, 0.24 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.044 g, 0.26 mmol)、ヒドラジーン-水和物 (0.017 mL, 0.35 mmol)、及びエタノール (1.1 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[イソブチル(メチル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール (0.006 g, 9%)を得た。

ESIMS m/z: 285 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[イソブチル(メチル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(0.006 mg, 0.021 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.0031 mL, 0.025 mmol)、炭酸カリウム(0.012 g, 0.084 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.50 mL)より化合物227(0.008 g, 91%)を得た。

ESIMS m/z: 418 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.73 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 6.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.87 (s, 1H).

実施例 228

[0314] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-{3-[メチル(プロピル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(化合物228)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム(0.65 g, 4.7 mmol)、N-メチル-1-プロピルアミン(0.96 mL, 9.4 mmol)、及びN-メチルピロリドン(1.0 mL)よりN-メチル-3-ニトロ-N-プロピルアニリン(0.097 g, 53%)を得た。

ESIMS m/z: 195 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られたN-メチル-3-ニトロ-N-プロピルアニリン(0.097 g, 0.50 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.015 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール(2.4 mL)よりN¹-メチル-N¹-プロピルベンゼン-1,3-ジアミン(0.064 g, 78%)を得た。

ESIMS m/z: 165 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られたN¹-メチル-N¹-プロピルベンゼン-1,3-ジアミン(0.064 g, 0.39 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.07

3 g, 0.43 mmol)、ヒドラジノー水和物(0.028 mL, 0.59 mmol)、及びエタノール(1.6 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[メチル(プロピル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(0.065 g, 62%)を得た。

ESIMS m/z: 271 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[メチル(プロピル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(0.065 g, 0.24 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.036 mL, 0.29 mmol)、炭酸カリウム(0.13 g, 0.96 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.6 mL)より化合物228(0.065 g, 67%)を得た。

ESIMS m/z: 404 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 6.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.86 (s, 1H).

実施例 229

[0315] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(フラン-2-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物229)

(工程1)

窒素雰囲気下、3-ヨードアニリン(0.50 g, 2.3 mmol)に2-(トリブチルスタニル)フラン(0.86 mL, 2.7 mmol)、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)ジクロリド(0.093 g, 0.11 mmol)及びテトラヒドロフラン(8 mL)を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 82/18)にて精製することにより3-(フラン-2-イル)アニリン(0.28 g, 76%)を得た。

ESIMS m/z: 160 (M+H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 5.16 (s, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.54 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

(工程2)

実施例92の工程1に準じ、工程1にて得られた3-(フラン-2-イル)アニリン(0.27 g, 1.7 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.29 g, 1.7 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.16 mL, 3.4 mmol)及びエタノール(10 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(フラン-2-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.11 g, 24%)を得た。

ESIMS m/z : 266 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.32 (s, 2H), 6.57 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(フラン-2-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.11 g, 0.41 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.08 mL, 0.61 mmol)、炭酸カリウム(0.23 g, 1.6 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)より化合物229(0.072 g, 44%)を得た。

ESIMS m/z : 399 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO- d_6) δ 6.63 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.25-7.39 (td, J = 15.5, 7.7 Hz, 5H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

実施例 230

[0316] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(チアゾール-2-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物230)

(工程1)

実施例230の工程1に準じ、3-ヨードアニリン(0.27 mL, 2.3 mmol)、2-(トリブチルスタニル)チアゾール(0.86 mL, 2.7 mmol)、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)ジクロリド(0.056 g, 0.068 mmol)及びテトラヒドロフラン(2 mL)より3-(チアゾール-2-イル)アニリン(0.30 g, 74%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 5.35 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H).

(工程2)

実施例92の工程1に準じ、工程1にて得られた3-(チアゾール-2-イル)アニリン(0.30 g, 1.7 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.29 g, 1.7 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.16 mL, 3.4 mmol)及びエタノール(10 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(チアゾール-2-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.11 g, 23%)を得た。

ESIMS m/z: 283 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 6.33 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).

(工程3)

実施例4の工程3に準じ、工程2にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(チアゾール-2-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.11 g, 0.38 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.073 mL, 0.56 mmol)、炭酸カリウム(0.21 g, 1.5 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)より化合物230(0.083 g, 53%)を得た。

ESIMS m/z: 416 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (dd, J = 16.5, 7.9 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 16.5, 7.9 Hz, 2H), 7.77-7.81 (m, 3H), 7.93 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 9.42 (s, 1H).

実施例 231

[0317] 5-アミノ-1-[6-クロロ-4-(モルホリノメチル)ベンゾチアゾール-2-イル]-4-シアノ-3-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物231)

実施例86に準じ、化合物225(0.050 g, 0.11 mmol)、メシルクロリド(0.022 mL, 0.28 mmol)、モルホリン(0.060 mL, 0.68 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)より化合物231(0.022 g, 38%)を得た。

ESIMS m/z: 509 (M+H)⁺; ¹H NMR(270 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (s, 6H), 3.32 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 4.1 Hz, 4H), 3.93 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.94 (s, 1H).

実施例 232

[0318] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-[エチル(メチル)アミノ]フェニル]

5-アミノ-1H-ピラゾール(化合物232)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム(0.65 g, 4.7 mmol)、N-エチルメチルアミン(0.81 mL, 9.4 mmol)、及びN-メチルピロリドン(2.0 mL)よりN-エチル-N-メチル-3-ニトロアニリン(0.13 g, 76%)を得た。

ESIMS m/z: 181 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られたN-エチル-N-メチル-3-ニトロアニリン(0.13 g, 0.71 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.019 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール(3.2 mL)よりN¹-エチル-N¹-メチルベンゼン-1,3-ジアミン(0.049 g, 46%)を得た。

ESIMS m/z: 151 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られたN¹-エチル-N¹-メチルベンゼン-1,3-ジアミン(0.049 g, 0.33 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.061 g, 0.36 mmol)、ヒドラジン-水和物(0.024 mL, 0.49 mmol)、及びエタノール(1.2 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[エチル(メチル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(0.084 g)を定量的に得た。

ESIMS m/z: 271 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-{3-[エチル(メチル)アミノ]フェニル}アミノ-1H-ピラゾール(0.084 g, 0.33 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.055 mL, 0.45 mmol)、炭酸カリウム(0.21 g, 1.5 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL)より化合物232(0.010 mg, 8%)を得た。

ESIMS m/z: 390 (M+H)⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.

3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.87 (s, 1H).

実施例 233

[0319] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(化合物233)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン(0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム(0.65 g, 4.7 mmol)、cis-2,6-ジメチルモルホリン(1.2 mL, 9.4 mmol)、及びN-メチルピロリドン(1.0 mL)よりcis-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)モルホリン(0.074 g, 33%)を得た。

ESIMS m/z: 237 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られたcis-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)モルホリン(0.074 g, 0.31 mmol)、10%パラジウム-炭素(0.011 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール(1.9 mL)より3-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)アニリン(0.050 g, 77%)を得た。

ESIMS m/z: 207 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)アニリン(0.050 g, 0.24 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル(0.045 g, 0.27 mmol)、ヒドラジーン-水和物(0.018 mL, 0.36 mmol)、及びエタノール(1.3 mL)より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.065 g, 86%)を得た。

ESIMS m/z: 313 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール(0.065 g, 0.21 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール(0.031 mL, 0.25 mmol)、炭酸カリウム(0.12 g, 0.83 mmol)、及びN,N-

ジメチルホルムアミド (1.6 mL) より化合物233 (0.029 g, 31%) を得た。

ESIMS m/z : 447 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 2.30 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06–7.15 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47–7.57 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 9.02 (s, 1H).

実施例 234

[0320] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物234)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン (0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム (0.65 g, 4.7 mmol)、3,5-ジメチルピペリジン (1.3 mL, 9.4 mmol)、及びN-メチルピロリドン (1.0 mL) より3,5-ジメチル-1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン (0.16 g, 75%) を得た。

ESIMS m/z : 235 ($M+H$)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られた3,5-ジメチル-1-(3-ニトロフェニル)ピペリジン (0.16 g, 0.68 mmol)、10%パラジウム-炭素 (0.024 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール (4.0 mL) より3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)アニリン (0.078 g, 56%) を得た。

ESIMS m/z : 205 ($M+H$)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)アニリン (78 mg, 0.38 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.072 g, 0.42 mmol)、ヒドラジーン-水和物 (0.028 mL, 0.57 mmol)、及びエタノール (2.0 mL) より5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.051 g, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 311 ($M+H$)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.051 g, 0.16 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.024 mL, 0.20 mmol)、炭酸カリウム (0.091 g, 0.66 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (1.3 mL) より化合物234 (0.029 g, 40%) を得た。

ESIMS m/z: 445 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.64-1.84 (m, 4H), 2.20 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.94 (d, J = 10.9 Hz, 1H).

実施例 235

[0321] 5-アミノ-1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (化合物235)

(工程1)

実施例151の工程1に準じ、3-フルオロニトロベンゼン (0.10 mL, 0.94 mmol)、炭酸カリウム (0.65 g, 4.7 mmol)、4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (1.7 g, 9.4 mmol)、及びN-メチルピロリドン (1.5 mL) より1-(3-ニトロフェニル)-4-フェニルピペリジン-4-オール (0.26 g, 91%) を得た。

ESIMS m/z: 235 (M+H)⁺

(工程2)

実施例151の工程2に準じ、工程1にて得られた1-(3-ニトロフェニル)-4-フェニルピペリジン-4-オール (0.26 g, 0.86 mmol)、10%パラジウム-炭素 (0.038 g, 15 w/w%)、水素、及びエタノール (6.4 mL) より1-(3-アミノフェニル)-4-フェニルピペリジン-4-オール (0.21 g, 90%) を得た。

ESIMS m/z: 269 (M+H)⁺

(工程3)

実施例151の工程3に準じ、工程2にて得られた3-(3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)アニリン (0.21 g, 0.77 mmol)、[ビス(メチルチオ)メチレン]プロパンジニトリル (0.14 g, 0.84 mmol)、ヒドラジーン-水和物 (0.056 mL, 1.2 mmol)、及びエタノール (5.2 mL) より

り5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.28 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z: 375 (M+H)⁺

(工程4)

実施例151の工程4に準じ、工程3にて得られた5-アミノ-4-シアノ-3-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ-1H-ピラゾール (0.28 g, 0.76 mmol)、2-クロロベンゾチアゾール (0.11 mL, 0.91 mmol)、炭酸カリウム (0.42 g, 3.0 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド (7.1 mL)より化合物235 (0.14 g, 36%)を得た。

ESIMS m/z: 509 (M+H)⁺; ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.74 (d, J = 12.5 Hz, 2 H), 2.00–2.19 (m, 2H), 3.15–3.31 (m, 2H), 3.63 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.08–7.14 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28–7.41 (m, 3H), 7.44–7.58 (m, 4H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.95 (s, 1H).

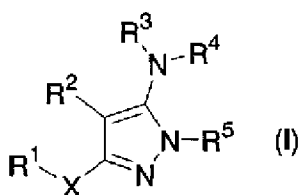
産業上の利用可能性

[0322] 本発明により、ピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤等が提供される。

請求の範囲

[1] 式(I)

[化9]



[式中、 R^1 は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

R^2 はシアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 COR^6 (式中、 R^6 はヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいアリールオキシを表す)または $CONR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表すか、または R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい)を表し、

R^3 は水素原子を表し、

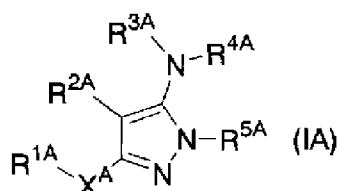
R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアロイルを表し、

R^5 は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、

Xは $-NR^9-$ (式中、 R^9 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置

換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表す)または $-S(O)_n-$ (式中、 n は0から2の整数を表す)を表す]で表されるピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

- [2] 請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。
- [3] X が $-NR^{9a}-$ (式中、 R^{9a} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)である請求項1または2のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [4] X が $-S(O)_n-$ (式中、 n は前記と同義である)である請求項1または2のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [5] R^2 がシアノである請求項1～4のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [6] R^2 が $CONR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である)である請求項1～4のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [7] R^4 が水素原子である請求項1～6のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [8] R^5 が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項1～7のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [9] R^1 が置換基を有していてもよいアリールである請求項1～8のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [10] 式(IA)
- [化10]



[式中、 R^{1A} は置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表し、

R^{2A} はシアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 COR^{6A} (式中、 R^{6A} はヒド

ロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよいアリールオキシを表す)または $\text{CONR}^{7A}\text{R}^{8A}$ (式中、 R^{7A} 及び R^{8A} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい脂肪族複素環基を表すか、または R^{7A} と R^{8A} が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成してもよい)を表し、

R^{3A} は水素原子を表し、

R^{4A} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいアロイルを表し、

R^{5A} は置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表し、

X^A は、 $-\text{NR}^{9A}-$ (式中、 R^{9A} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表す)または $-\text{S}(\text{O})_{nA}-$ (式中、 nA は0から2の整数を表す)を表す。

ただし、(i) X^A が $-\text{NH}-$ であり、かつ R^{2A} がエトキシカルボニルであり、かつ R^{4A} がフェニルであるとき、

R^{1A} はフェニル、2-エトキシフェニルまたは4-(ジエチルスルファモイル)フェニルではなく、

(ii) X^A が $-\text{NH}-$ であり、かつ R^{5A} が6-(4-メチルフェニル)ピリダジニルであるとき、

R^{1A} はフェニルではなく、

(iii) X^A が $-\text{NH}-$ であり、かつ R^{2A} がカルバモイルであり、かつ R^{5A} がフェニルであるとき、

R^{1A} は2-エトキシフェニルまたは4-(ジエチルスルファモイル)フェニルではなく、

(iv) X^A が $-\text{NH}-$ であり、かつ R^{2A} がエトキシカルボニルであるとき、

R^{5A} は置換基を有していてもよいピラゾリルではなく、

(v) X^A が $-\text{NH}-$ であり、かつ R^{2A} がシアノまたはメトキシカルボニルであり、かつ R^{1A} が1,2

,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-5-ピリミジニルであるとき、

R^{5A} はフェニルまたは4-ニトロフェニルではなく、

(vi) X^A が硫黄原子であり、かつ R^{2A} がシアノであり、かつ R^{5A} がフェニルであるとき、

R^{1A} は3-メチルフェニル、4-クロロフェニルまたはフェニルではなく、

(vii) X^A が硫黄原子であり、かつ R^{2A} がシアノであり、かつ R^{5A} が2-ベンゾチアゾリルであるとき、

R^{1A} は3-メチルフェニルではない]で表されるピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[11] 請求項10記載のピラゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[12] X^A が $-S(O)_{nA}-$ (式中、 nA は前記と同義である)である請求項10または11のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[13] X^A が $-NR^{9A1}-$ (式中、 R^{9A1} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)である請求項10または11のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[14] R^{2A} がシアノである請求項10～13のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[15] R^{2A} が $CONR^{7A}R^{8A}$ (式中、 R^{7A} 及び R^{8A} はそれぞれ前記と同義である)である請求項10～13のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[16] R^{4A} が水素原子である請求項10～15のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[17] R^{5A} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項10～16のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[18] R^{1A} が置換基を有していてもよいアリールである請求項10～17のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩。

[19] 請求項10～18のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

- [20] 請求項10～18のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。
- [21] 請求項1～9のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。
- [22] 抗腫瘍剤の製造のための、請求項1～9のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の使用。
- [23] 請求項10～18のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、腫瘍の治療方法。
- [24] 抗腫瘍剤の製造のための、請求項10～18のいずれかに記載のピラゾール誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/060651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/04(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D403/04, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61P35/00, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14 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 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), CAPlus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 03-048243 A (KONICA CORP.), 01 March, 1991 (01.03.91), & EP 410225 A & US 5051347 A & JP 2732127 B2	10, 11, 13, 17, 18
X	DD 267044 A (UNIV PIECK ROSTOCK WILHELM), 19 April, 1989 (19.04.89), (Family: none)	10-12, 15, 16
X	PERUMAL, R. et al, Synthesis of 3-substituted N-substituted phenyl pyrazolo[3,4-d]pyrimidin- 4- ones as antimicrobial agents, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006, Vol.15, No.4, p.413-414	10, 11, 13, 15, 16, 18, 19
☒ 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 15 July, 2008 (15.07.08)		Date of mailing of the international search report 29 July, 2008 (29.07.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/060651

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FATHALLA, O.A. et al, Facile synthesis of fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, pyrazolo[1,5- a] triazines, and N-sulphonamidopyrazoles as antiinflammatory, Acta Poloniae Pharmaceutica, 2003, Vol.60, No.1, p.51-60	10,11,13-16, 19
X	ELGEMEIE, G.H. et al, Synthesis of benzimidazole ketene N,S-acetals and their reactions with nucleophiles, Synthetic Communications, 2003, Vol.33, No.4, p.555-562	10,11,13,16, 18
X	REDDY, Y.S. et al, Synthesis and pharmacological activity of substituted pyrazoles, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, Vol.61, No.1, p.25-28	10,11,13,16, 18,19
X	KLUGE, R. et al, Free radical reactions of N-heterocyclic compounds. XIV. Oxidative cyclization of anilinopyrazoles to pyrazolo [1,5-a]benzimidazoles, Chemische Berichte, 1994, Vol.127, No.9, p.1729-33	10,11,13,16, 18
Y	JP 2003-500401 A (PFIZER INC., US), 07 January, 2003 (07.01.03), & WO 2000/71532 A1 & EP 1187826 A1 & US 6380214 B1 & JP 2005-008641 A & JP 3692041 B2 & EP 1187826 B1	1-20,22,24
Y	JP 2002-502380 A (SEARLE & CO. G D), 22 January, 2002 (22.01.02), & WO 98/52941 A1 & EP 1019394 A1 & US 6087381 A & US 6503930 B1 & US 2003/144529 A1 & US 6852740 B2	1-20,22,24
Y	JP 2006-505512 A (QLT INC., CA), 16 February, 2006 (16.02.06), & WO 2004/011460 A2 & EP 1542997 A2 & US 2006/247210 A1	1-20,22,24
Y	JP 2000-509035 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD.), 18 July, 2000 (18.07.00), & WO 97/40019 A1 & EP 906286 A1 & US 5922741 A	1-20,22,24
Y	JP 11-514991 A (SEARLE & CO. G D), 21 December, 1999 (21.12.99), & WO 97/11704 A1 & US 5756529 A & EP 854723 A1 & EP 854723 B1	1-20,22,24
P,X	ELGEMEIE, G.H. et al, Novel cyanoketene N,S-acetals and pyrazole derivatives using potassium 2-cyanoethylene-1-thiolates, Synthetic Communications, 2007, Vol.37, No.17, p.2827-2834	10,11,13,15, 16,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/060651

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D413/14(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/060651

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.: 21, 23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 21 and 23 pertain to a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1(iv), to search.
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. C07D403/04 (2006.01) i, A61K31/428 (2006.01) i, A61K31/4439 (2006.01) i, A61K31/454 (2006.01) i, A61K31/496 (2006.01) i, A61K31/506 (2006.01) i, A61K31/5377 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, C07D413/04 (2006.01) i, C07D413/14 (2006.01) i, C07D417/04 (2006.01) i, C07D417/14 (2006.01) i			
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 (I P C))			
Int.Cl. C07D403/04, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61P35/00, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14			
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 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 8 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 8 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 8 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)			
BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), C Aplus (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 *	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	JP 03-048243 A (KONICA CORP) 1991.03.01, & EP 410225 A & US 5051347 A & JP 2732127 B2		10, 11, 13, 17, 18
X	DD 267044 A (UNIV PIECK ROSTOCK WILHELM) 1989.04.19, (ファミリーなし)		10-12, 15, 16
X	PERUMAL, R. et al, Synthesis of 3-substituted N-substituted phenyl pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones as antimicrobial agents, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2006, Vol.15, No.4, p.413-414		10, 11, 13, 15, 16 , 18, 19
☒ 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 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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 1 5 . 0 7 . 2 0 0 8		国際調査報告の発送日 2 9 . 0 7 . 2 0 0 8	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 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) 安藤 倫世 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 9 8 3 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	FATHALLA, O.A. et al, Facile synthesis of fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, pyrazolo[1,5- a]triazines, and N-sulphonamidopyrazoles as antiinflammatory, Acta Poloniae Pharmaceutica, 2003, Vol.60, No.1, p.51-60	10, 11, 13-16, 19
X	ELGEMEIE, G.H. et al, Synthesis of benzimidazole ketene N,S-acetals and their reactions with nucleophiles, Synthetic Communications, 2003, Vol.33, No.4, p.555-562	10, 11, 13, 16, 18
X	REDDY, Y.S. et al, Synthesis and pharmacological activity of substituted pyrazoles, Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, Vol.61, No.1, p.25-28	10, 11, 13, 16, 18 , 19
X	KLUGE, R. et al, Free radical reactions of N-heterocyclic compounds. XIV. Oxidative cyclization of anilinopyrazoles to pyrazolo [1,5-a] benzimidazoles, Chemische Berichte, 1994, Vol.127, No.9, p.1729-33	10, 11, 13, 16, 18
Y	JP 2003-500401 A (PFIZER INC, US) 2003.01.07, & WO 2000/71532 A1 & EP 1187826 A1 & US 6380214 B1 & JP 2005-008641 A & JP 3692041 B2 & EP 1187826 B1	1-20, 22, 24
Y	JP 2002-502380 A (SEARLE & CO G D) 2002.01.22, & WO 98/52941 A1 & EP 1019394 A1 & US 6087381 A & US 6503930 B1 & US 2003/144529 A1 & US 6852740 B2	1-20, 22, 24
Y	JP 2006-505512 A (QLT INC, CA) 2006.02.16, & WO 2004/011460 A2 & EP 1542997 A2 & US 2006/247210 A1	1-20, 22, 24
Y	JP 2000-509035 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 2000.07.18, & WO 97/40019 A1 & EP 906286 A1 & US 5922741 A	1-20, 22, 24
Y	JP 11-514991 A (SEARLE & CO G D) 1999.12.21, & WO 97/11704 A1 & US 5756529 A & EP 854723 A1 & EP 854723 B1	1-20, 22, 24
PX	ELGEMEIE, G.H. et al, Novel cyanoketene N,S-acetals and pyrazole derivatives using potassium 2-cyanoethylene-1-thiolates, Synthetic Communications, 2007, Vol.37, No.17, p.2827-2834	10, 11, 13, 15, 16 , 18

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 1, 2 3 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 1, 2 3 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。